

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. S. Massberg

Die Thrombozytenfunktion und Gerinnung bei
Patienten mit ST-Hebungsinfarkt nach Einnahme von
Clopidogrel und Heparin vs. Prasugrel und Bivalirudin
(BRAVE-4-Substudie)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Antonia Knipper
aus Hamburg
2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Steffen Massberg
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Bernd Engelmann Prof. Dr. Thomas M. Schiele
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Daniel Braun
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	22.10.2015

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung	1
1.1 Koronare Herzkrankheit.....	1
1.2 Akutes Koronarsyndrom	3
1.2.1 Instabile Angina pectoris.....	3
1.2.2 Nicht ST- Hebungsinfarkt (NSTEMI)	4
1.2.3 ST- Hebungsinfarkt (STEMI)	6
1.2.4 Anwendung und Risiken der Herzkatheter-Untersuchung.....	6
1.3 Pathophysiologie der Atherothrombose	9
1.4 Die zentrale Rolle der Thrombozyten	16
1.4.1 Die physiologische Rolle der Thrombozyten.....	16
1.4.2 Die Rolle der Thrombozyten bei der Atherothrombose	17
1.4.3 Der Thrombozyt als therapeutisches Target.....	23
1.5 Entwicklung der medikamentösen Begleittherapie des akuten Myokardinfarkts	24
1.5.1 Antithrombozytäre Substanzen	25
1.5.2 Antikoagulantien	33
1.6 BRAVE 4- Studie und Substudie	39
2. Material und Methoden.....	41

2.1 Patientenkollektiv	41
2.2 Probengewinnung.....	43
2.3 Thrombozytenfunktionstests.....	43
2.3.1 Aggregometrische Messung nach Born®	43
2.3.2 Impedanz- Aggregometrie (Multiplate ®)	45
2.4 Thrombozytenadhäsion an Kollagen unter Fluss.....	47
2.5 Gerinnungsparameter.....	51
2.6 Thrombelastographie.....	51
2.7 Statistische Verfahren.....	55
3. Ergebnisse	56
3.1 Patientenkollektiv	56
3.2 Thrombozytenfunktionstests.....	58
3.2.1 Aggregometrische Messung nach Born®	58
3.2.2 Impedanz-Aggregometrie (Multiplate®).....	62
3.3 Thrombozytenadhäsion an Kollagen unter Fluss.....	67
3.4 Gerinnungsparameter.....	73
3.5 Thrombelastographie.....	75
4. Diskussion	82
4.1 Baseline-Charakteristika	82
4.2 Thrombozytenfunktionstests.....	83
4.2.1 Aggregometrische Messung nach Born®	84
4.2.2 Impedanz- Aggregometrie (Multiplate®)	85
4.3 Thrombozytenadhäsion an Kollagen unter Fluss.....	88
4.4 Gerinnungsparameter.....	90

4.5 Thrombelastographie.....	91
5. Zusammenfassung	93
6. Literaturverzeichnis	95
Lebenslauf	114
Danksagung.....	115
Eidesstattliche Versicherung.....	116

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Prähospitales und hospital Management und Reperfusionstrategien innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem ersten medizinischen Kontakt bei einem STEMI</i>	<i>8</i>
<i>Abbildung 2: Aktivierung von Immunzellen in einem atherosklerotischen Plaque</i>	<i>12</i>
<i>Abbildung 3: Pathophysiologie der Atherothrombose.....</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 4: Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten.....</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 5: Gerinnungskaskade mit intrinsischem und extrinsischem Weg.</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 6: Mechanismus der Thrombusbildung: Thrombusinitiation und Thrombusstabilisation</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung 7: Thrombozyten in der Atherogenese</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 8: Angriffspunkte der Medikamente im Rahmen der Atherothrombosesequenz.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 9: Wirkmechanismus von direkten Thrombininhibitoren im Vergleich zu Heparin</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 10: Aggregometrische Messung nach Born®</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 11: Multiplate®- Gerät.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 12: Funktionsweise der Impedanzaggregometrie</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 13: Aufbau des Flusskammerversuchs.....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 14: Adhärierte Thrombozyten nach 1, 5, 10 und 15 Minuten.....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 15: Fotos zur Visualisierung von zellulären Bestandteilen.....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 16: Phasen der Gerinnung aus analytischer Sicht.....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 17: Wirkprinzip der Thrombelastographie.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 18: Graphen der Thrombelastographie</i>	<i>54</i>

<i>Abbildung 19: Bedeutung des Fibtem-Tests in der Thrombelastographie.....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 20: Thrombozytenaggregation nach Born® nach 3 Stunden.</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 21: Thrombozytenaggregation nach Born® nach 72 Stunden.</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 22: Ergebnisse der Multiplate®-Analyse nach 3 Stunden.</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 23: Ergebnisse der Multiplate®-Analyse nach 72 Stunden.</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 24: Ergebnisse des Flusskammerversuchs nach 3 Stunden.</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 25: Ergebnisse des Flusskammerversuchs nach 72 Stunden.</i>	<i>71</i>
<i>Abbildung 26: Ergebnisse der PTT zu beiden Messzeitpunkten.</i>	<i>74</i>
<i>Abbildung 27: Ergebnisse der INR zu beiden Messzeitpunkten.</i>	<i>75</i>
<i>Abbildung 28: Ergebnisse der Gerinnungszeit (CT) nach 3 Stunden.</i>	<i>78</i>
<i>Abbildung 29: Ergebnisse der Gerinnungszeit (CT) nach 72 Stunden.</i>	<i>79</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Baseline- Charakteristika.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 2: Ergebnisse der Thrombozytenaggregation nach Born®</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 3: Vergleich der Aggregation innerhalb der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 4: Vergleich der Aggregation innerhalb der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 5: Ergebnisse der Impedanzaggregometrie (Mulitplate®)</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 6: Vergleich der Multiplate®-Werte innerhalb der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 7: Vergleich der Multiplate®-Werte innerhalb der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 8: Erhöhung der Fallzahl durch eine retrospektive Analyse der Tests mit ADP und ASPI.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 9: Ergebnisse des Flusskammerversuchs.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 10: Vergleich der prozentualen Adhäsion innerhalb der Clopidogrel-/Heparin- Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 11: Vergleich der prozentualen Adhäsion innerhalb der Prasugrel-/Bivalirudin- Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 12: Ergebnisse der Gerinnungsparameter PTT und INR</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 13: Ergebnisse der Gerinnungszeit (CT).....</i>	<i>77</i>
<i>Tabelle 14: Ergebnisse der Gerinnselbildungszeit (CFT).....</i>	<i>80</i>
<i>Tabelle 15: Ergebnisse der maximalen Gerinnsselfestigkeit (MCF)</i>	<i>81</i>

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACT	Aktivierte Gerinnungszeit
ADP	Adenosindiphosphat
AP	Angina pectoris
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
Arg	Arginin
Asp	Aspartat
ASPI	Arachidonsäure
ASS	Acetylsalicylsäure
AU	Aggregation Unit
B	Bivalirudin
BMI	Body Mass Index
BRAVE	Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation
BSA	Bovines Serumalbumin
bzw.	beziehungsweise
C	Clopidogrel
C	Celsius
ca.	circa
Ca ²⁺	Ionisiertes Kalzium
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischemic events
CD	Cluster of Differentiation
CFT	Gerinnselbildungszeit

CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase- muscle brain Untereinheit
cm ²	Quadratzenimeter
CO ₂ H	Karbonsäure
COL	Kollagen
COX	Zyklooxygenase
CREDO	Clopidogrel for the reduction of events during observation
CURE	clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events
CT	Gerinnungszeit
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dyn	Einheit der Kraft = 1g × cm/s ²
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EPISTENT	Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting
et.al	et alteri
FEATHER	Comparison of Prasugrel and Clopidogrel in Low Body Weight Versus Higher Body Weight With Coronary Artery Disease
g	Gramm
G	Giga
G _i - Protein	inhibitorisches Guaninnukleotid-bindendes Protein
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

ggf.	Gegebenenfalls
Gly	Glycin
GP	Glykoprotein
H	Heparin
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HORIZONS-AMI	The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction
IAP	instabile Angina pectoris
Ig	Immunglobulin
inkl.	inklusive
INR	International Normalized Ratio
ISAR	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen
ISAR-REACT	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment
IU	Internationale Einheit
i.v.	intravenös
kDA	kilo Dalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
Konz.	Konzentration
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein

LI	Lyseindex
LMWH	Niedermolekulares Heparin
LTA	Lichttransmissions Aggregometire
Lys	Lysin
M	Molar
m	männlich
MA	Maximale Aggregation
MACE	Major adverse cardiac events
MCF	Maximale Gerinnselfestigkeit
mg	Milligramm
Min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mM	Millimolar
mRNA	messenger RNA
mV	Millivolt
μ	mikro
μl	Mikroliter
μM	Mikromolar
n	Anzahl
NC	Natriumcitrat
NH ₂	Aminogruppe
NO	Stickstoffmonoxid
n.s.	nicht signifikant
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSTEMI	Nicht ST- Hebungsinfarkt

P	Prasugrel
p	Wahrscheinlichkeit
P ₂ Y	P ₂ Y purinerger Rezeptor (G-Protein gekoppelter Rezeptor)
Par	Proteinase- aktivierte Rezeptoren
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PCI	perkutane koronare Intervention
PCR	Polymerase- Kettenreaktion
PF	Plättchenfaktor
PFA	Plättchenfunktionsanalytik
PFA	Paraformaldehyd
PGI ₂	Prostazyklin
pH	pH-Wert
Phe	Phenylalanin
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcomes
PPP	Plättchenarmes Plasma
Pro	Prolin
PRP	Plättchenreiches Plasma
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
P-Selektin	Plättchen-Selektin
REPLACE	The Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events
RNA	Ribonukleinsäure
ROTEG	Rotationselastographie
ROTEM®	Rotationsthromboelastometrie
s	Sekunde
s.	siehe

sec	Sekunde
SH	Thiole
sog.	sogenannte
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
SYNERGY	The Superior Yield of the New strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors
TF	Gewebsfaktor
Th	T-Helferzellen
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TRAP	Thrombin Rezeptor aktivierendes Peptid
Trop	Troponin
Trop I	inhibitorisches Troponin
Trop T	Tropomyosin-bindendes Troponin
u.a.	unter anderem
UFH	unfraktioniertes Heparin
URL	upper reference limit
UV	Ultraviolett
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist die führende Todesursache in der westlichen Welt. In Deutschland bedingt sie 20% der Todesfälle (Bundesamt, 2012) und die Lebenszeitprävalenz beträgt für Männer knapp 10% und für Frauen knapp 7%, während die Inzidenz im Alter zunimmt (Lange, 2012). Die koronare Herzkrankheit stellt die Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzarterien dar. Durch Stenosen in den Herzkranzarterien, die den Blutfluss limitieren, kommt es zu einer sog. Koronarinsuffizienz, welche ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf darstellt. Dadurch wird eine Myokardischämie hervorgerufen, die sich in verschiedenen Formen manifestieren kann:

- Asymptomatische koronare Herzkrankheit (stumme Ischämie)
- Symptomatische koronare Herzkrankheit:
 - Stabile Angina pectoris
 - Akutes Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, NSTEMI, STEMI)

Die einzelnen Manifestationsformen werden im weiteren Verlauf noch näher beleuchtet. Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit sind die kardiovaskulären Risikofaktoren für eine vorzeitige Arteriosklerose. Zu den Hauptrisikofaktoren gehören LDL-Cholesterin-Erhöhung, HDL-Cholesterin-Erniedrigung, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, KHK/Herzinfarkte bei erstgradig verwandten Familienangehörigen vor dem 55. Lebensjahr (m) bzw. vor dem 65. Lebensjahr (w) sowie Lebensalter (m ≥ 45 Jahre, w ≥ 55 Jahre). Weitere prädisponierende Faktoren sind eine atherogene Diät, Adipositas, körperliche Inaktivität, Lipidstoffwechselstörungen, Glukosetoleranzstörungen, Thromboseneigung, Hyperfibrinogenämie und genetische Faktoren.

Die stabile Angina pectoris (AP) entwickelt sich in den meisten Fällen bei einer kritischen Koronarstenose ($\geq 75\%$). Hierbei treten vor allem retrosternale Schmerzen auf, die durch körperlichen oder psychischen Stress getriggert werden. Diese Myokardischämie ist jedoch reversibel und spricht auf die medikamentöse Einnahme von Nitraten an oder verschwindet durch Ruhe innerhalb von wenigen Minuten. Die stabile Angina pectoris kann nach der Canadian Cardiovascular Society in vier Unterformen klassifiziert werden (Fox et al., 2006):

- I: Keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer körperlicher Anstrengung
- II: Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch die AP
- III: Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
- IV: AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Die körperliche Untersuchung führt bei Patienten mit stabiler Angina pectoris meistens zu einem normalen Befund. Die Patienten sollten jedoch auf Zeichen der atherosklerotischen Erkrankung sowie Risikofaktoren untersucht werden. Hierfür sind auch Laboruntersuchungen (z.B. LDL, HDL, Glukose) nötig. Im Elektrokardiogramm zeigen sich bei ca. der Hälfte der Patienten normale Befunde, es können jedoch unspezifische Befunde wie Repolarisationsstörungen und Zeichen der Linksherzhypertrophie vorliegen, die auf eine ischämische Herzkrankheit hinweisen können. Eine wichtige Untersuchung stellt das Belastungs-EKG dar, das unter körperlicher Belastung Veränderungen darstellen kann. Bei abnormalen Befunden können bildgebende Verfahren, wie Myokard-perfusionsszintigraphie, koronare Computertomographie und die Koronarangiographie eingesetzt werden. Die Herzkatheter-Untersuchung stellt dabei den Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit und des akuten Koronarsyndroms dar. Diese wird nach Beurteilung der klinischen Befunde, Biomarkern im Labor und einer EKG-Untersuchung bei positiven oder unklaren Ergebnissen eingesetzt (Cannon, 2012). Bei der stabilen AP ist die koronare Angiographie in der Regel im Rahmen eines elektiven Eingriffs indiziert. Die Therapie der AP kann aus einer konservativen Therapie bestehen, bei der vor allem die konsequente Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren (inkl. medikamentöse Therapie der Risikofaktoren) und ggf. die symptomatische Therapie mit

Nitraten bedeutsam ist. Je nach Schwere der AP kann jedoch auch eine interventionelle oder herzchirurgische Sanierung der Stenosen nötig sein (Fox et al., 2006; Antman, 2012; Herold, 2012).

1.2 Akutes Koronarsyndrom

Der Begriff des akuten Koronarsyndroms stellt die Zusammenfassung der akuten und lebensbedrohlichen Stadien der koronaren Herzkrankheit dar. Es umfasst drei Entitäten: Die instabile Angina pectoris, den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und den ST-Hebungsinfarkt (STEMI). Hierbei scheint bezüglich der Häufigkeit die instabile AP und der NSTEMI gegenüber dem STEMI eine zunehmende Bedeutung zu gewinnen (Cannon, 2012).

1.2.1 Instabile Angina pectoris

Die klinische Präsentation ist maßgeblich für die Diagnosestellung der instabilen Angina pectoris. Im Gegensatz zur oben beschriebenen stabilen AP, ist die instabile AP durch mindestens eines der folgenden Kriterien definiert. 1) Es treten Ruhebeschwerden auf, die mindestens 10 Minuten anhalten, 2) die Beschwerden treten neu und mit großer Intensität auf und/ oder 3) die Beschwerden treten mit zunehmender Schwere (z.B. länger, häufiger, stärker) auf. Es können auch weitere Beschwerden, wie Dyspnoe, epigastrische Schmerzen und Ausstrahlung der Schmerzen in den Hals, die linke Schulter und den linken Arm auftreten. Die Instabile Angina pectoris zeichnet aus, dass kein Anstieg der Biomarker Troponin I oder T im Labor nachzuweisen ist. Elektrokardiographisch bestehen in Abhängigkeit von der Schwere bei 30-50% der Patienten ST-Streckensenkungen, transiente ST-Streckenhebungen und/ oder T-Negativierungen. Dabei gelten neu aufgetretene ST-Streckenveränderungen (auch bei nur 0,05 mV) als wichtige und ungünstige Prognosemarker. Auch neu aufgetretene T-Negativierungen ($\geq 0,3$ mV) stellen ein wichtiges Ischämiezeichen dar. Bei einer instabilen Angina pectoris besteht ein akutes Infarktrisiko. Daher ist bei der instabilen AP eine Herzkatheter-Untersuchung je nach Progredienz der Instabilität möglichst schnell indiziert (Hamm et al., 2011; Cannon, 2012).

1.2.2 Nicht ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI)

Der Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) ist gekennzeichnet durch einen Anstieg von Troponin I oder T mit oder ohne EKG-Befunde wie ST-Streckensenkungen und T-Abnormalitäten, jedoch ohne ST-Hebung. Typische retrosternale Beschwerden können vorhanden sein, sind jedoch keine Bedingung. Im weiteren Verlauf werden die instabile AP (IAP) und der NSTEMI zusammen behandelt. Pathophysiologisch wird die instabile AP und der NSTEMI meistens durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Myokard infolge einer vorliegenden Koronarverengung verursacht. Dabei spielen verschiedene Mechanismen eine Rolle. Zunächst gilt als häufigster Grund für die Entstehung der instabilen AP die Plaqueruptur oder Erosion mit Bildung eines nicht verschließenden Thrombus. Zusätzlich können Embolisationen von Thrombozytenaggregaten zu dessen Auftreten beitragen. Des Weiteren können dynamische Verengungen, wie z.B. Koronoarspasmen, eine IAP/ NSTEMI bedingen. Auch rasch fortschreitende mechanische Verengungen (z.B. Restenosen) oder sekundär bedingte Veränderungen (z.B. Tachykardie oder Anämie) können Gründe für die Entstehung einer IAP oder eines NSTEMI sein. Die Anamnese und körperliche Untersuchung, sowie elektrokardiographische Ergebnisse ähneln sich sehr bei instabiler AP und NSTEMI. Den NSTEMI zeichnet aus, dass er im Gegensatz zur instabilen AP mit einem Anstieg der kardialen Marker assoziiert ist. Dabei gelten die kardialen Troponine T und I als spezifischste Marker, die jedoch auch bei anderen Erkrankungen wie z.B. einer dekompensierten Herzinsuffizienz, einer Lungenembolie oder einer Myokarditis ansteigen können. Die kardialen Troponine T und I werden nur im Herzmuskel exprimiert. Sie können 2-4 Stunden nach dem Auftreten myokardialer Nekrosen gemessen werden, erreichen nach 18-24 Stunden ihren Gipfel im Blut und halten einen erhöhten Spiegel über 7-10 Tage. Die Troponine eignen sich nicht nur als diagnostische Marker, sondern auch als Verlaufsparemeter und zur Abschätzung der Nekrose, da ihre Spiegel mit der Menge der untergegangenen Zellen korrelieren. Es wurde ein direkter Zusammenhang zwischen der Troponinerhöhung und der Letalität festgestellt. Ein Troponinwert gilt als diagnostisch, wenn er oberhalb der 99. Perzentile einer „gesunden“ Referenzpopulation (Upper

Reference Limit=URL) bestimmt wird. Da jedoch die derzeitigen Marker erst eine Diagnose nach bereits eingetretener Nekrose stellen können, werden derzeit weitere Biomarker getestet, die womöglich eine frühere und präzisere Diagnose oder den Ausschluss eines Myokardinfarkts zuverlässig bestimmen können (Cannon, 2012). Ein anderer wichtiger Marker ist die CK-MB Aktivität. Auch hier gilt ein Wert als erhöht, wenn er oberhalb der 99. Perzentile einer „gesunden“ Referenzpopulation (URL) bestimmt wird (Morrow et al., 2007). Die CK-MB sollte bei Aufnahme, sowie 6-9 Stunden später gemessen werden, um eine Verlaufsbeurteilung zu ermöglichen. Insbesondere wird das Verhältnis von CK-MB zu CK bestimmt, das bei >6% auf ein akutes Koronarsyndrom hinweist (Thygesen et al., 2007).

Die Koronarangiographie, als Goldstandard für die Diagnose von koronaren Ereignissen, sollte bei einer IAP/ NSTEMI möglichst schnell erfolgen (Hamm et al., 2011).

Die Behandlung der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI beginnt zunächst mit einer medikamentösen Therapie. Diese besteht aus einer antiischämischen und antithrombotischen Behandlung. Die antiischämische Behandlung dient der Linderung und Vorbeugung von retrosternalen Beschwerden und beinhaltet Bettruhe, Nitrate und β -Blocker. Die antithrombotische Therapie besteht aus dem Zyklooxygenasehemmer Acetylsalicylsäure (Initialdosis 500 mg, zur Erhaltungstherapie 75-162 mg) und dem Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel oder Prasugrel, seit kurzem auch Ticagrelor. Zur Ergänzung werden die Patienten mit Antikoagulanzen wie unfractioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (Enoxaparin) behandelt. Alternativen stellen der indirekte Faktor Xa-Inhibitor Fondaparinux oder der direkte Thrombininhibitor Bivalirudin dar. Auf die einzelnen Pharmaka wird an anderer Stelle näher eingegangen. Die invasive Diagnostik und ggf. interventionelle Therapie mittels Herzkatheter-Untersuchung sollte bei der instabilen AP bzw. dem NSTEMI so früh wie möglich, spätestens jedoch innerhalb von 48 Stunden erfolgen, wenn keine schwerwiegenden Gründe gegen dieses Verfahren sprechen. Je nach Schwere der koronaren Herzkrankheit im Rahmen der instabilen AP und des NSTEMI kann auch eine herzchirurgische Therapie, im Sinne einer Bypass-Operation, nötig sein (Hamm et al., 2011).

1.2.3 ST-Hebungsinfarkt (STEMI)

Der ST-Hebungsinfarkt, auch STEMI genannt (ST-segment-elevation myocardial infarction) zeigt infarkttypische EKG-Veränderungen mit einer initialen ST-Hebung und den Anstieg der Biomarker Troponin T und/oder I oder der CK-MB Aktivität. Eine signifikante ST-Hebung ist dabei als eine neue ST-Hebung am J-Punkt in zwei benachbarten Ableitungen mit $\geq 0,2$ mV bei Männern oder $\geq 0,15$ mV bei Frauen definiert oder mit $\geq 0,15$ mV in den Ableitungen V_2 bis V_3 und $\geq 0,1$ mV in anderen Ableitungen des EKG (Thygesen et al., 2007). Wie auch bei den anderen Formen des akuten Koronarsyndroms ist die plötzlich stark verringerte Durchblutung des Myokards, bedingt durch Atherosklerose und Thrombusbildung, für die Entstehung des STEMI verantwortlich (Davies, 2000). Die klinische Präsentation und das Outcome hängen dabei stark von der Lokalisation der Obstruktion sowie der Dauer der myokardialen Ischämie ab. Dabei dominieren im Fall eines STEMI okklusive und persistierende Thromben. Circa $\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ der letalen Thromben entstehen durch die plötzliche Ruptur eines vulnerablen Plaque (Falk et al., 1995). Dabei sind hochgradige Stenosen eines Koronargefäßes mit einem höheren Risiko für eine Plaqueinstabilität verbunden (Alderman et al., 1993). Durch die Ausbildung von Kollateralen können Myokardareale von der Nekrose bewahrt werden. Die Antwort auf eine Plaqueruptur ist dynamisch. Thrombusbildung und Thrombolyse, häufig assoziiert mit einem Vasospasmus, entstehen nebeneinander, sodass unregelmäßige Durchblutungsstörungen sowie eine distale Embolisation die Folge sein können (Falk, 1985; Davies, 2000).

Bei Patienten mit einem STEMI ist eine Herzkatheter-Untersuchung schnellstmöglich indiziert (Steg et al., 2012).

1.2.4 Anwendung und Risiken der Herzkatheter-Untersuchung

Wie bereits erwähnt, stellt die koronare Angiographie den Goldstandard zur Diagnose und Therapie der koronaren Herzkrankheit und insbesondere des akuten Koronarsyndroms dar. Der Vorteil besteht in der Möglichkeit der direkten therapeutischen Intervention bei der Darstellung von behandlungsdürftigen Stenosen. Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris,

IAP und NSTEMI wird die Herzkatheter-Untersuchung je nach Schwere der Instabilität elektiv bzw. zeitnah (innerhalb von 48 Stunden) durchgeführt und eine Intervention je nach Bedarf angeschlossen. Die primäre Behandlungsstrategie bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt ist die möglichst schnelle Wiederherstellung des kardialen Blutflusses. Dabei ist die perkutane koronare Intervention (PCI) die Methode der Wahl (Van de Werf et al., 2003). Diese Methode hat sich als effektiver gegenüber der thrombolytischen Therapie erwiesen (Keeley et al., 2003). Ein Schema zur Vorgehensweise bei einem STEMI ist in Abbildung 1 dargestellt. Derzeit ist fast überall in Deutschland ein Zentrum mit der Möglichkeit zur einer PCI innerhalb von 120 Minuten erreichbar, sodass die Indikation zur Fibrinolyse äußerst selten gestellt wird. Die PCI besteht aus einer Ballon-assistierten Angioplastie, in der Regel mit Einsetzen eines Stents, um die Infarkt-assoziierte Arterie zu öffnen. Nach der koronarangiographischen Identifikation der thrombotischen Obstruktion mittels Röntgenkontrastmittel wird ein Metalldraht hinter den Thrombus geschoben und die Arterie mittels eines Ballon-Katheters dilatiert. Durch einen Stent kann diese daraufhin offengehalten und der Blutfluss wiederhergestellt werden (Keeley und Hillis, 2007). Durch diese Methode kann angiographisch bei 90% der Patienten ein normaler Blutfluss in der zuvor stenosierte oder verschlossene Arterie erreicht werden (Stone et al., 1998; Grines et al., 1999). Der arterielle Zugang erfolgt meist über die A. femoralis, kann jedoch auch über die A. brachialis oder A. radialis erfolgen. Alle Patienten werden während des Eingriffs mit einem Antikoagulans wie Heparin oder Bivalirudin behandelt, sowie mit Thrombozytenaggregationshemmern (Keeley und Grines, 2004). Gelegentlich treten im Rahmen einer PCI Komplikationen auf. Zu den häufigsten (bis zu 7%) zählen lokale Gefäßkomplikationen wie Blutungen, Hämatome, Pseudoaneurysmata und arteriovenöse Fisteln an der Einstichstelle für den arteriellen Zugang (Grines et al., 1993; Aversano et al., 2002; Piper et al., 2003). Die Blutungsrate ist dabei niedriger als bei der Fibrinolyse-Therapie (Keeley et al., 2003). Zu den weiteren unerwünschten Ereignissen zählen ein Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen (Bartholomew et al., 2004) und ventrikuläre Tachykardien (Mehta et al., 2004), die in 2-4% der Fälle auftreten. Das Risiko einer Restenose kann durch das Einsetzen eines Stents stark gesenkt werden kann. Dabei werden Drug-Eluting-Stents gegenüber Bare-Metal-Stents bevorzugt eingesetzt, da sie die

Restenoserate deutlich verringern. Diese erfordern jedoch aufgrund der verzögerten Endothelialisierung und ein dadurch erhöhtes Stentthrombose-Risiko eine längere antithrombotische Therapie mit P2Y₁₂-Inhibitoren von derzeit 12 Monaten. Gründe für die Wahl des Bare-Metal-Stents (Einnahme antithrombotischer Therapie für 4 Wochen) können daher ein erhöhtes Blutungsrisiko oder das Vorliegen einer chirurgischen OP-Indikation sein (Valgimigli et al., 2005; Laarman et al., 2006; Spaulding et al., 2006; Steg et al., 2012). Ein weiteres wichtiges unerwünschtes Ereignis ist die bereits angesprochene akute Stentthrombose, die jedoch durch den Einsatz moderner antithrombotischer Regime selten geworden ist (Keeley und Hillis, 2007; Steg et al., 2012). Zur medikamentösen Begleittherapie s. Kapitel 1.5.

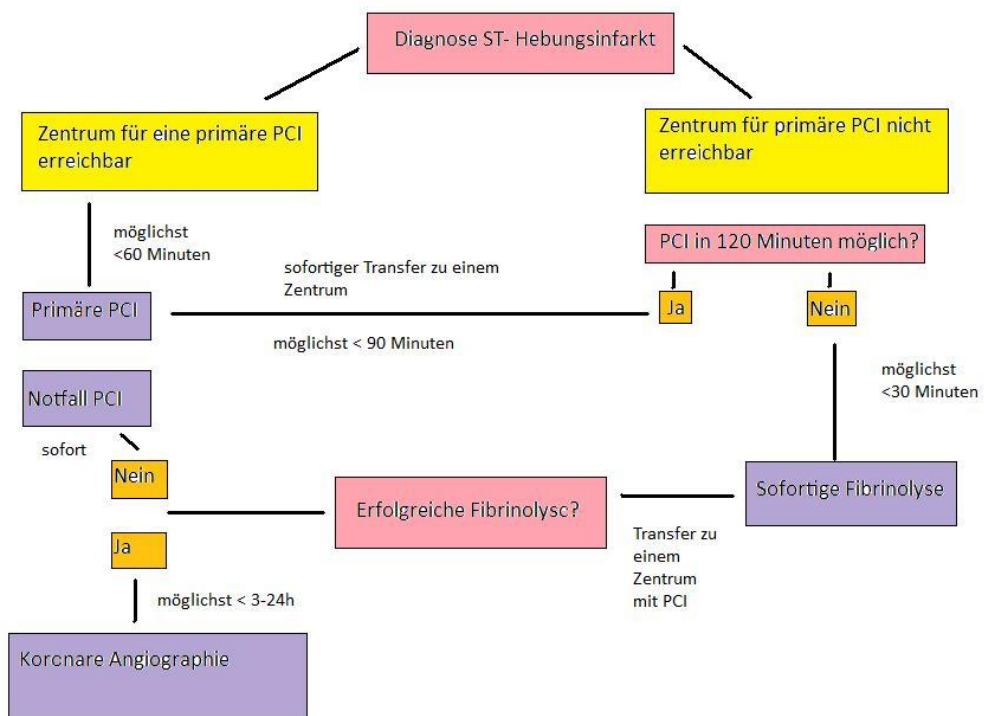


Abbildung 1: Prähospitalen und hospitalen Management und Reperfusionstrategien innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem ersten medizinischen Kontakt bei einem STEMI (Steg et al., 2012).

1.3 Pathophysiologie der Atherothrombose

Die Pathophysiologie der Atherosklerose ist ein wichtiger Schritt zum Verständnis der Entstehung der koronaren Herzkrankheit. Gefäßverletzungen und die Bildung eines Thrombus sind Schlüsselstellen in der Entstehung und im Fortschreiten der Atherothrombose (Fuster et al., 1992). Verschiedene pathophysiologische Untersuchungen führten zur Formulierung der „Antwort-auf-Gefäßverletzung Hypothese“ der Atherosklerose, die vor allem die Hypothese der endothelialen Dysfunktion beinhaltet. Dabei repräsentiert jede charakteristische Läsion der Atherosklerose ein unterschiedliches Stadium in einem chronischen Entzündungsprozess (Ross, 1999). Daher können die Gefäßverletzungen der Atherosklerose am besten als eine Reihe von hochspezifischen molekularen und zellulären Prozessen im Rahmen einer entzündlichen Krankheit beschrieben werden (Ross und Glomset, 1973, 1976; Ross, 1986, 1993a, b). Dabei spielen immunmodulatorische Prozesse, die durch metabolische Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Nikotin) beeinflusst werden, eine wesentliche Rolle (Hansson, 2005). Atherosklerotische Läsionen, auch sog. Atherome, sind asymmetrische fokale Verdickungen der Intima, der innersten Schicht einer Arterie. Sie bestehen aus Zellen, Bindegewebe, Fetten und Zellablagerungen. (Sary et al., 1995) Einen großen Teil des Atheroms stellen inflammatorische Zellen und Immunzellen dar, sowie Endothelzellen und glatte Muskelzellen. Das Atherom besteht vorrangig aus einem sog. Fettstreifen, der eine Akkumulation aus lipidreichen Zellen unterhalb des Endothels darstellt (Sary et al., 1994). Die meisten dieser Zellen im Fettstreifen sind Makrophagen und einige T-Lymphozyten. Im Zentrum eines Atheroms bildet sich eine Kernregion aus sog. Schaumzellen und extrazelluläre Lipidtropfen, die von einer Hülle aus glatten Muskelzellen und einer Kollagen-reichen Matrix umgeben wird (Hansson, 2005). T-Lymphozyten, Makrophagen und Mastzellen infiltrieren die Läsion und sind am Wachstum des Atheroms beteiligt (s. Abb. 3) (Jonasson et al., 1986; Kovanen et al., 1995; Sary et al., 1995). Viele dieser Immunzellen zeigen Zeichen der Aktivierung und produzieren proinflammatorische Zytokine, wie z.B. Interferon- γ und Tumor-Nekrose-Faktor (Hansson et al., 1989a; van der Wal et al., 1994; Kovanen et al., 1995; Frostegard et al., 1999). Studien haben gezeigt, dass

Hypercholesterinämie eine fokale Aktivierung von Endothel in großen und mittelgroßen Arterien erzeugt. Die Infiltration und Retention von LDL in der arteriellen Intima initiiert inflammatorische Prozesse in der Arterienwand. Eine Modifizierung von LDL durch Oxidation oder enzymatische Aktivierungen in der Intima führt zu einer Freisetzung von Phospholipiden, welche wiederum Endothelzellen aktivieren, besonders an hämodynamisch beanspruchten Stellen (Nakashima et al., 1998; Skalen et al., 2002; Leitinger, 2003). Hierbei werden an Atherosklerose-anfälligen Stellen, an denen eine niedrige mittlere Schubspannung, aber eine hohe oszillatorische Scherspannung herrscht, durch die Endothelzellen vermehrt Adhäsionsmoleküle gebildet und proinflammatorische Gene aktiviert (Dai et al., 2004). Daher kann man davon ausgehen, dass hämodynamische Beanspruchung und die Akkumulation von Lipiden den inflammatorischen Prozess in der Arterie initiieren (Hansson, 2005).

Als erste Blutzellen erreichen Thrombozyten die Stelle der endothelialen Aktivierung. Ihre Glykoproteine Ib und IIb/IIIa docken an Oberflächenmolekülen der Endothelzellen an, welche zur endothelialen Aktivierung beitragen (Massberg et al., 2002). Aktivierte Endothelzellen exprimieren verschiedene Typen von Leukozyten-Adhäsionsmolekülen, die die Leukozyten zum Rollen an der Gefäßoberfläche bringen und zu deren Adhäsion an der Stelle der Endothelaktivierung (Eriksson et al., 2001). Sobald die weißen Blutzellen adhärirt haben, stimulieren in der Intima produzierte Chemokine die Migration der Leukozyten durch die interendothelialen Junctions in den subendothelialen Raum. Durch die Aktivierung des Endothels werden Monozyten rekrutiert, die sich in Makrophagen differenzieren. Dies ist ein kritischer Schritt in der Entwicklung der Atherosklerose und er ist mit der Hochregulation verschiedener Rezeptoren assoziiert. Über deren Aktivierung können u.a. bakterielle Endotoxine, apoptotische Zellfragmente oder oxidierte LDL-Partikel zerstört werden. Letztendlich wird der Makrophage in eine Schaumzelle umgewandelt, die den Prototyp einer Zelle in der Atherosklerose darstellt. Der aktivierte Makrophage produziert inflammatorische Zytokine, Proteasen, zytotoxischen Sauerstoff und Stickstoffradikale. Die Matrix-Metalloprotease und die Zystin-Protease scheinen hierbei eine wichtige Rolle zu spielen, indem sie Kollagen und andere Komponenten des

Bindegewebes direkt attackieren. Daher hängt die Entzündung des atherosklerotischen Plaques wohl wesentlich von diesem Weg der Endothelzellaktivierung ab (Smith et al., 1995; Edfeldt et al., 2002; Janeway und Medzhitov, 2002; Peiser et al., 2002). Das Zusammenspiel dieser Zellen ist in Abbildung 2 dargestellt.

Des Weiteren spielen T-Lymphozyten bei der Entzündungsreaktion der Atherosklerose eine Rolle. Antigene, die von Makrophagen und dendritischen Zellen präsentiert werden, triggern die Aktivierung von Antigen-spezifischen T-Zellen in der Arterie. Die meisten dieser aktivierten T-Zellen produzieren Th-1 Zytokine, wie z.B. Interferon- γ . Diese können zur Aktivierung von weiteren Makrophagen und Gefäßzellen führen (s. Abb. 2), die wiederum die Entzündungsreaktion vorantreiben und eine Destabilisierung des Plaques bewirken können. Regulatorische T-Zellen modulieren diesen Prozess, in dem sie antiinflammatorische Zytokine, wie z.B. Interleukin-10 und den transformierenden Wachstumsfaktor β , sezernieren (Hansson, 2005).

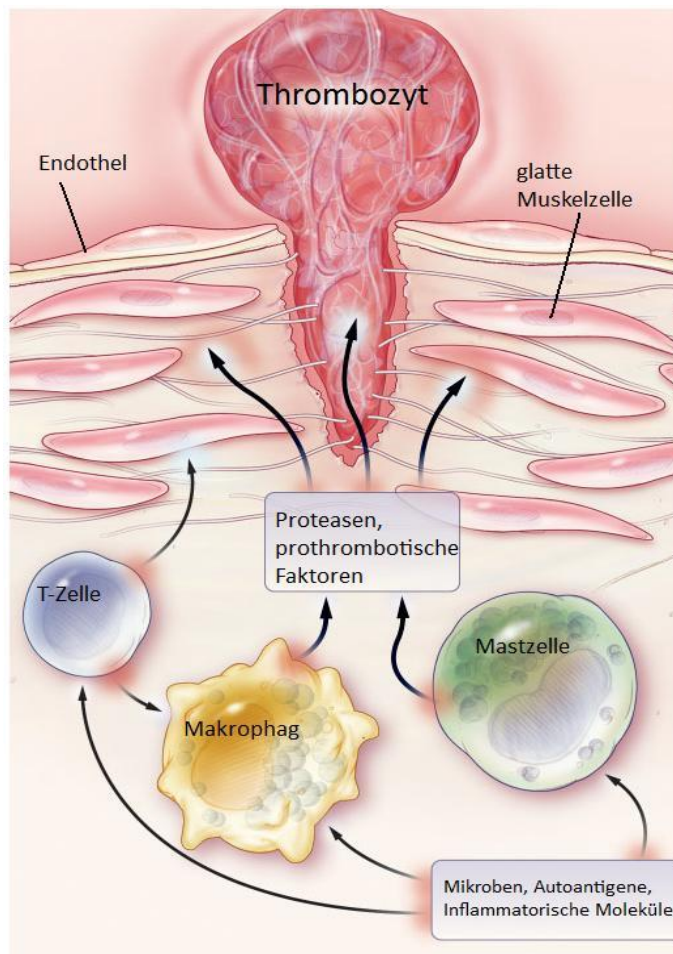


Abbildung 2: Aktivierung von Immunzellen in einem atherosklerotischen Plaque (Hansson, 2005).

Die Abbildung stellt die Konsequenzen der Aktivierung von Immunzellen in einem atherosklerotischen Plaque dar. Mikroben, Autoantigene und verschiedene inflammatorische Moleküle können T-Zellen, Makrophagen und Mastzellen aktivieren, die inflammatorische Zytokine sezernieren, die zur einer Destabilisierung des Plaques führen können.

Demnach führen Zyklen der Akkumulation von mononuklearen Zellen, die Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen und die Bildung von fibrösem Gewebe zur weiteren Vergrößerung und Restrukturierung der atherosklerotischen Läsion bis sie das oben beschriebene Ausmaß einer lipidreichen Kernregion mit einer Kollagen-reichen Hülle erreicht. Dieser Plaque wird daraufhin als eine fortgeschrittene, komplizierte atherosklerotische Läsion bezeichnet. Durch die Verdickung der arteriellen Wand, wird die

Arterie kompensatorisch dilatiert bis die Läsion in das Lumen eindringt und dadurch den Blutfluss beeinflusst (Ross, 1999). Die folgende Abbildung fasst die Pathophysiologie der Atherothrombose zusammen. Der obere Teil stellt dabei die oben beschriebene Entwicklung des Plaques mit seinen Bestandteilen dar.

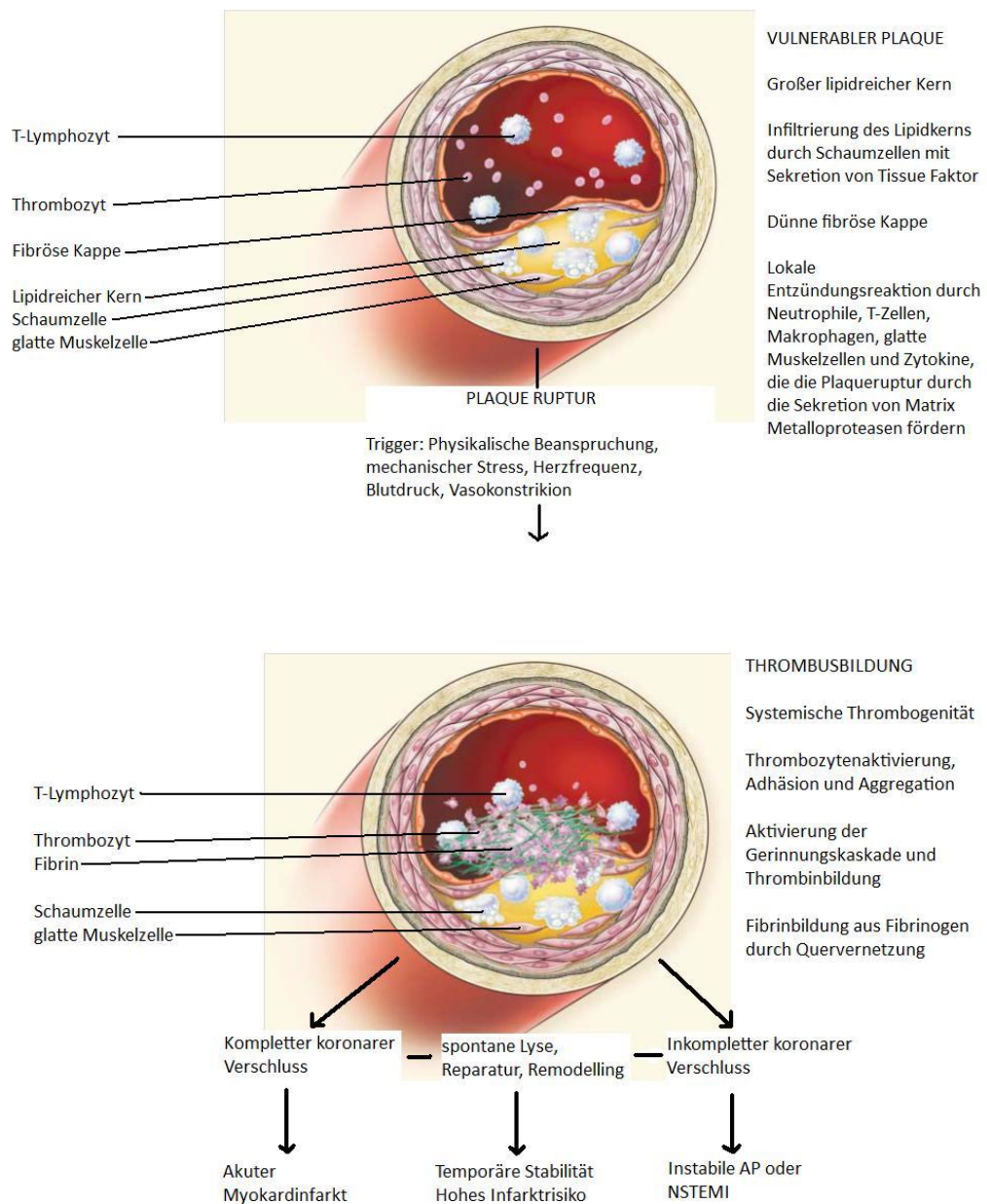


Abbildung 3: Pathophysiologie der Atherothrombose (Yeghiazarians et al., 2000).

Viele physiologische Trigger initiieren wahrscheinlich die Ruptur eines vulnerablen Plaques. Die Ruptur führt zur Aktivierung, Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten und der Gerinnungskaskade, die in die Bildung eines verschließenden Thrombus münden kann. Wenn dieser Prozess zu einem kompletten Verschluss der Arterie führt, resultiert ein STEMI. Andernfalls führt dieser Prozess zu einer signifikante Stenose beim klinischen Syndrom einer Instabilen AP oder NSTEMI.

Ein akutes koronares Geschehen erfolgt, wenn der atheromatöse Prozess den Blutfluss in den Herzkranzarterien behindert (s. Abb. 3). Es wurde zuerst angenommen, dass der Hauptgrund für das Auftreten von Herzinfarkten die progressive Verengung der Gefäße durch Wachstum der glatten Muskelzellen in einem atherosklerotischen Plaque darstellt. In angiographischen Studien konnte jedoch herausgefunden werden, dass weniger eine durch den Plaque bedingte Stenose die Ischämie und Infarzierung bedingen als dass viel mehr durch die Aktivierung des Plaques ein verschließender Thrombus gebildet wird. Es gibt zwei Hauptursachen für die Bildung eines koronaren Thrombus. Dies ist einerseits die Plaqueruptur und andererseits die endotheliale Erosion. Hierbei ist die Plaqueruptur am ehesten durch die Interaktion von inflammatorischen Zytokinen, Proteasen, Gerinnungsfaktoren, Radikalen und vasoaktiven Substanzen, die von Makrophagen, T-Zellen und Mastzellen ausgeschüttet werden, bedingt (Hansson et al., 1989b; Amento et al., 1991; Moreno et al., 1994; van der Wal et al., 1994; Kovanen et al., 1995; Saren et al., 1996; Mach et al., 1997). Dies ist vor allem der Fall, wenn die atheromatösen Anteile (Cholesterinkristalle, Phospholipide, Wasser und Zelltrümmer) des Plaques überwiegen und der Plaque dadurch einen größer werdenden Lipidkern bildet und eine im Verhältnis dazu dünnere fibröse Hülle. Auf der anderen Seite können Plaques über eine lange Zeit stabil sein, wenn sie als fibrozelluläre Plaques strukturiert sind, bei denen die sklerotischen Anteile (Kollagen und Elastin) überwiegen. In diesem Fall kann die allmähliche Verengung der Arterie entweder klinisch unauffällig oder sich als chronische stabile Angina pectoris manifestieren (Davies und Thomas, 1985). Im weiteren Verlauf wird auf die zentrale Rolle des Thrombozyten bei der Bildung eines Thrombus im Rahmen der Atherothrombose eingegangen.

1.4 Die zentrale Rolle der Thrombozyten

1.4.1 Die physiologische Rolle der Thrombozyten

Thrombozyten sind die kleinsten Blutzellen ($3,6 \times 0,7 \mu\text{m}$) des menschlichen Körpers. Sie spielen eine zentrale Rolle bei der Hämostase und Thrombose. Außerdem sind sie spezialisierte Zellen des angeborenen Immunsystems, Modulatoren der inflammatorischen Antwort und in den Heilungsprozess von Wunden involviert (Jurk und Kehrel, 2005). Thrombozyten werden von Megakaryozyten im Knochenmark als kernlose Zellen produziert. Dabei schnüren Megakaryozyten ihr Zytoplasma ab, wodurch sog. Proplättchen entstehen. Durch den intravaskulären Zerfall dieser Proplättchen entstehen die Thrombozyten. Ihnen fehlt genomische DNA, aber sie enthalten die von Megakaryozyten stammende mRNA und die für die Proteinsynthese nötigen Komponenten (Italiano und Shivdasani, 2003; Healy et al., 2006). Im Blut eines gesunden Erwachsenen zirkulieren ca. 150×10^9 – 400×10^9 Thrombozyten. Diese verweilen ca. 5–11 Tage im Blut, bevor sie von Leber, Lunge und Milz abgebaut werden. Die Ultrastruktur von Thrombozyten kann in vier morphologische Regionen aufgeteilt werden. Dies sind die periphere Zone, die strukturelle Zone, die Zone der Organellen und das Membransystem. Die periphere Zone besteht aus der Plasmamembran und der Glykokalix. Die Phospholipide der Plasmamembran verändern ihre Organisation während der Aktivierung der Thrombozyten und führen zur Bildung von Plättchen Faktor 3, sowie zur Freisetzung anderer Faktoren zur Signaltransduktion wie der Arachidonsäure. Die strukturelle Zone besteht aus Mikrotubuli, Aktin und Myosin, die eine entscheidende Rolle zur Aufrechterhaltung der diskoiden Form der Thrombozyten spielen. Wenn Thrombozyten adhären oder aktiviert werden, verändern sie ihre Form und bilden sog. Pseudopoden, die ihre Oberfläche deutlich vergrößern. Die Bestandteile der strukturellen Zone sind auch an diesem Prozess beteiligt. Die Zone der Organellen enthält die α -Granula, Lysosomen, Glykogenspeicher, Mitochondrien und die Dichtkörper. Diese speichern wichtige Substanzen für die Funktionen der Thrombozyten. Die vierte morphologische Zone, das Membransystem, besteht aus dem offenen kanalikulären System und dem dichten Tubulussystem. Dieses System stellt einen wichtigen Speicherort für freie

Kalziumionen dar, die eine wichtige Rolle bei der Regulation des Thrombozytenmetabolismus und der Thrombozytenaktivierung spielen (Gawaz, 2001).

1.4.2 Die Rolle der Thrombozyten bei der Atherothrombose

Thrombozyten sind essenziell für die primäre Hämostase und die Reparatur von Endothelschäden, aber sie spielen auch eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Atherothrombose und des akuten Koronarsyndrom (Davi und Patrono, 2007).

Die Gefäßwand mit ihrer innersten Schicht, dem Endothel, ist entscheidend für die Aufrechterhaltung eines geschützten Gefäßes. Das Endothel enthält drei Thromboregulatoren, Stickstoff (Ignarro et al., 1987; Palmer et al., 1987), Prostazyklin (Marcus et al., 2002) und die Ectonukleotidase CD39 (Marcus et al., 2005), die zusammen die Bildung eines Thrombus verhindern. Außerdem unterstützt Kollagen in der subendothelialen Matrix, sowie Tissue Factor die Aufrechterhaltung eines geschlossenen Gefäßsystems. Wenn die Gefäßwand verletzt wird oder das Endothel rupturiert, z.B. durch einen atheromatösen Plaque, werden Kollagen und Tissue Factor freigelegt und somit dem Blutfluss ausgesetzt. Dadurch initiieren sie die Bildung eines Thrombus. Freigelegtes Kollagen triggert dabei die Akkumulation und Aktivierung von Thrombozyten, während Tissue Factor die Bildung von Thrombin initiiert, welches nicht nur Fibrinogen zu Fibrin umwandelt, sondern auch Thrombozyten aktiviert (Furie und Furie, 2008). Man unterscheidet in der Gerinnungskaskade zwei verschiedene Pfade (s. Abb. 5), die zur Aktivierung von Thrombozyten und der Bildung eines Thrombus beitragen (Dubois et al., 2006; Mangin et al., 2006). Beim intrinsischen Pfad initiiert subendotheliales Kollagen die Thrombozytenaktivierung. Hierbei bindet Kollagen an den Glykoprotein VI Rezeptor der Thrombozyten und von Kollagen gebundener von Willebrand Faktor an den Glykoprotein Ib-IX-V Rezeptor der Thrombozyten, sodass diese an der verletzten Endothelstelle adhären (s. Abb. 4) (Ruggeri, 2000; Massberg et al., 2003).

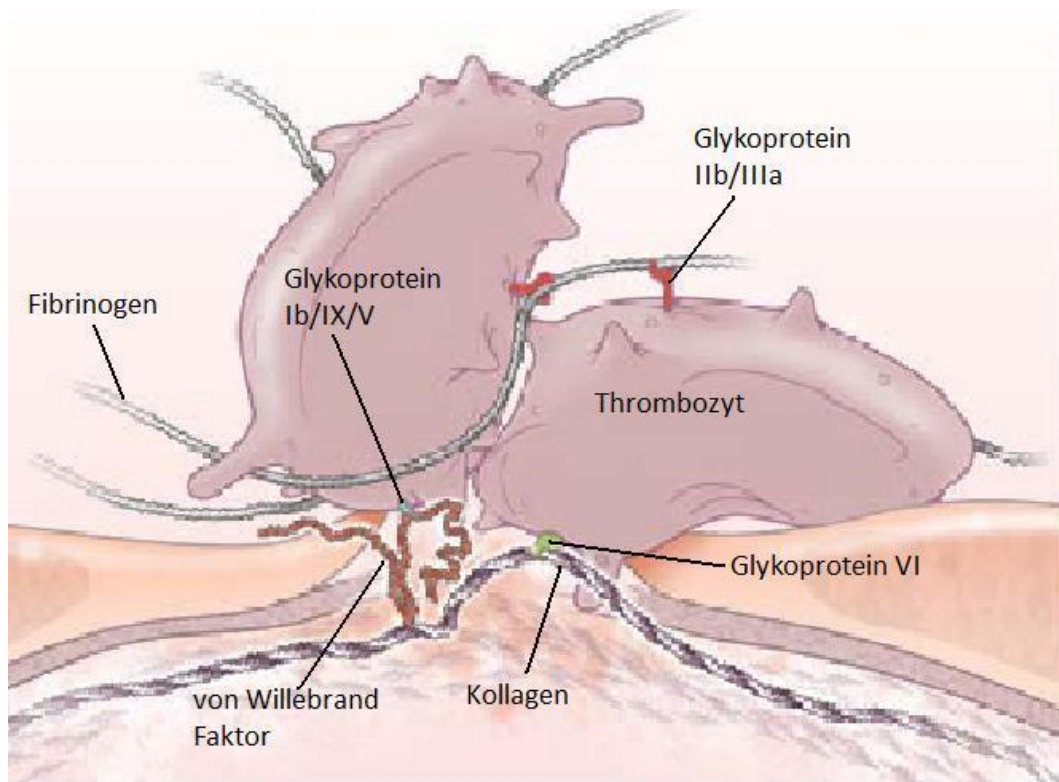


Abbildung 4: Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten (Borissoff et al., 2011).

Die Thrombozyten-Rezeptoren Glykoprotein Ib/IX/V und Glykoprotein VI bewirken die Bindung an offen gelegte subendotheliale Proteine, von Willebrand Faktor und Kollagen. Glykoprotein VI generiert außerdem intrazelluläre Signale zur Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten durch die Aktivierung integraler Rezeptoren, wie z.B. Glykoprotein IIb/IIIa, das auch als Rezeptor für Fibrinogen dient.

Über diese Kontaktaktivierung wird auch die Gerinnungskaskade über Faktor XII aktiviert. Dessen aktive Form Faktor XIIa führt einerseits zur Umwandlung von Präkallikrein in Kallikrein und dadurch zur Bildung von Kininen. Andererseits wird die Aktivierung von Faktor XI bewirkt. Diese beiden Prozesse werden außerdem durch hochmolekulare Kinine verstärkt. Der aktive Faktor XIa aktiviert seinerseits Faktor IX zu Faktor IXa. Der Komplex von Faktor IXa, Kalzium (Ca^{2+}), Phospholipiden und Faktor VIIIa aktiviert den Faktor X zu Faktor Xa, wobei Faktor VIIIa nicht enzymatisch aktiv ist, jedoch zur beschleunigten Aktivierung von Faktor X beiträgt (Aktories K., 2005a). Beim extrinsischen Pfad (s. Abb. 5) triggert Tissue Factor die Thrombozytenaktivierung und die Aktivierung der Gerinnung.

Tissue Factor bildet einen Komplex mit Faktor VIIa, der aktiven Form des Gerinnungsfaktor VII. Dieser Komplex aktiviert Faktor X, der zu Faktor Xa aktiviert wird. Als gemeinsame Endstrecke der Kaskade bildet sich der Prothrombinasekomplex aus Faktor Xa, Faktor Va, Phospholipiden und Ca^{2+} , der zur Thrombinbildung führt. Thrombin spaltet von Fibrinogen die Fibrinopeptide A und B ab, sodass die entstandenen Fibrinmonomere zu Polymeren aggregieren (Aktories K., 2005a). Thrombin spaltet außerdem den Protease-aktivierten Rezeptor 4 (Par1) an der Thrombozytenoberfläche und aktiviert diese dadurch (Vu et al., 1991) und bedingt die Ausschüttung von Adenosin-Diphosphat, Serotonin und Thromboxan A₂ aus Thrombozytengranula. Diese Agonisten aktivieren wiederum andere Thrombozyten und amplifizieren dadurch das Signal der Thrombusbildung (Furie und Furie, 2008). Der sich bildende Thrombus aus aktivierten Thrombozyten rekrutiert nicht stimulierte Thrombozyten, aber innerhalb des Thrombus wird nur eine Untergruppe der rekrutierten Thrombozyten aktiviert. Dadurch ist die Thrombusbildung ein dynamischer Prozess, bei dem einige Thrombozyten aktiviert werden und adhären, andere jedoch lose am Thrombus assoziiert sind und sich von diesem wieder lösen können (Dubois et al., 2007). Hierbei spielen Blutfluss, Abscherung, Turbulenzen und die Anzahl an Thrombozyten im Blutkreislauf eine wichtige Rolle für die Architektur des Thrombus (Furie und Furie, 2008). Zusammenfassend kann man diesen ersten Schritt der Thrombusbildung auch Thrombusinitiation nennen. Die nachfolgende Abbildung 5 veranschaulicht die beiden Gerinnungspfade, die zu der Bildung eines Thrombus beitragen.

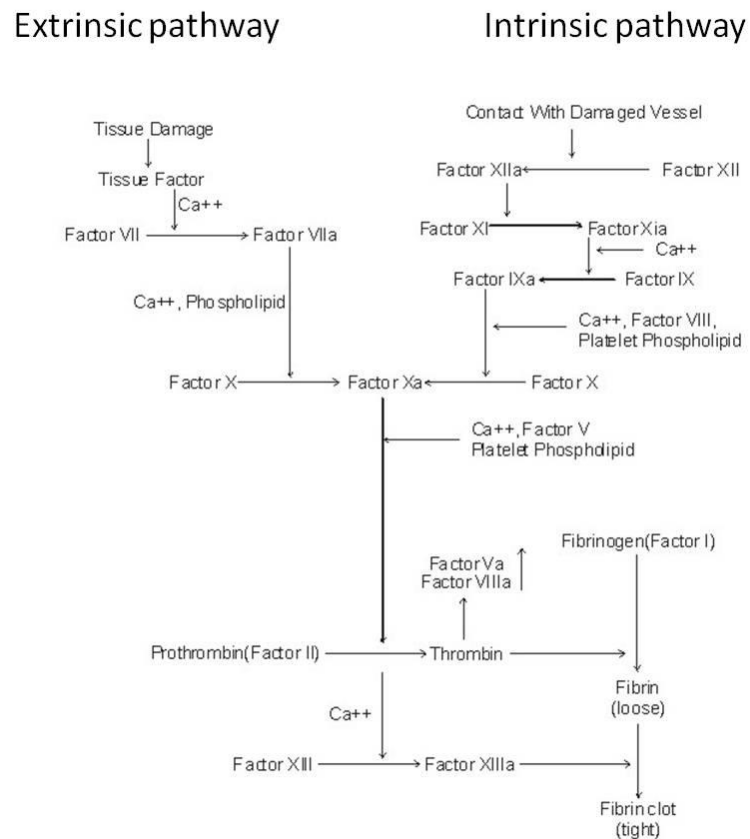


Abbildung 5: Gerinnungskaskade mit intrinsischem und extrinsischem Weg.

Im weiteren Verlauf wird der Thrombus stabilisiert. Dabei wird das Thrombozyten Glykoprotein IIb/IIIa (Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$) aktiviert, welches durch Thrombozyten-Thrombozyten Interaktionen, sowie durch seine Funktion als Fibrinogenrezeptor eine Aggregation der Thrombozyten bewirkt (s. Abb. 6). Hierbei wird die Enzym Disulfid Isomerase benötigt, das die Spaltung oder Bildung von Disulfidbindungen zwischen Cysteinresten katalysiert (Burgess et al., 2000; Essex et al., 2001; Chen und Hogg, 2006). Es ist außerdem womöglich bei der entscheidenden Disulfidbindung im Tissue Faktor beteiligt. Daher spielt dieses Enzym eine wichtige Rolle bei Bildung von Fibrin im Rahmen der Thrombusbildung (Furie und Furie, 2008). Während der Thrombozytenaktivierung verstärken späte Signalkaskaden die Affinität zwischen den Thrombozyten. Dabei spielen verschiedene Faktoren, wie z.B.

Growth-arrest-specific gene 6, CD40, Ephrin oder die Lymphozytenaktivierung, zur Herstellung einer geschützten Umgebung in den Zwischenräumen des Thrombus eine Rolle, um diesen zu stabilisieren (Angelillo-Scherrer et al., 2001; Andre et al., 2002; Brass et al., 2005; Nanda et al., 2005; Prevost et al., 2005). Des Weiteren trägt die oben beschriebene Gerinnungskaskade durch die Bildung von Fibrinpolymeren wesentlich zu Stabilisierung des Thrombus bei. Die verschiedenen Schritte sind vereinfacht in der folgenden Abbildung 6 dargestellt.

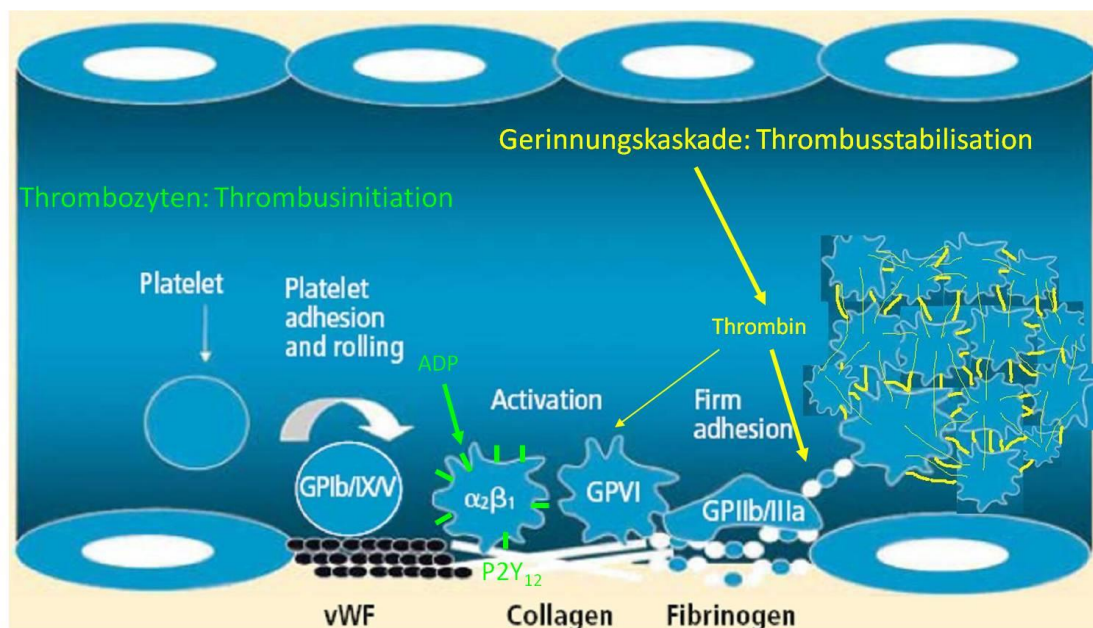


Abbildung 6: Mechanismus der Thrombusbildung: Thrombusinitiation und Thrombusstabilisation (Kottke-Marchant, 2009).

Thrombozyten, die an die Gefäßwand adhären, initiieren nicht nur die Bildung eines Thrombus, sie tragen auch zur Entwicklung von atherosklerotischen Läsionen bei (s. Abb. 7) (Davi und Patrono, 2007). In verschiedenen Versuchen konnte gezeigt werden, dass Thrombozyten schon vor einem atheromatösen Geschehen am Endothel adhären und die Rate der Bildung von Läsionen erhöhen (Pratico et al., 2001; Massberg et al., 2002). Aktivierte Thrombozyten beeinflussen die Progression von Plaques außerdem durch die Freisetzung von adhäsiven Liganden, wie P-Selektin, das an der Thrombozytenmembran

exprimiert wird und Interaktionen zwischen Thrombozyten und dem Endothel vermittelt (Ruggeri, 2002). P-Selektin stimuliert außerdem Monozyten und Makrophagen zur Bildung von Chemokinen und Wachstumsfaktoren (Dixon et al., 2006). Aktivierte Thrombozyten setzen inflammatorische und mitogene Mediatoren frei, sodass sie die chemotaktischen und adhäsiven Eigenschaften von Endothelzellen verändern (Gawaz et al., 2005). Hierbei spielt der Ligand CD40 eine entscheidende Rolle. Er wird u.a. von Thrombozyten sezerniert und induziert inflammatorische Prozesse im Endothel. CD40 ist ein transmembranes Protein aus der Tumor Nekrose Faktor Familie. Es wird im Zytoplasma von ruhenden Thrombozyten gespeichert und nach dessen Aktivierung schnell an die Oberfläche freigesetzt. Hier induziert es die Produktion von reaktivem Sauerstoff, Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und Tissue Faktor in Endothelzellen, die alle am inflammatorischen Prozess der Atherosklerose beteiligt sind (Henn et al., 1998; Slupsky et al., 1998; Hermann et al., 2001; Urbich et al., 2002). Thrombozyten produzieren darüber hinaus bei ihrer Aktivierung Interleukin-1 β , das auch einen wichtigen Mediator zwischen Thrombozyten und Endothelzellen darstellt, in dem es die Freisetzung von Chemokinen und die Hochregulation von Molekülen bewirkt, die die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten und Monozyten am Endothel bedingen (Lindemann et al., 2001; Denis et al., 2005; Gawaz et al., 2005; Morel et al., 2006). Somit stellen Thrombozyten eine reiche Quelle an Mediatoren der Atherosklerose dar. Der Einfluss der Thrombozyten auf die Atherogenese ist in Abbildung 7 zusammengefasst.

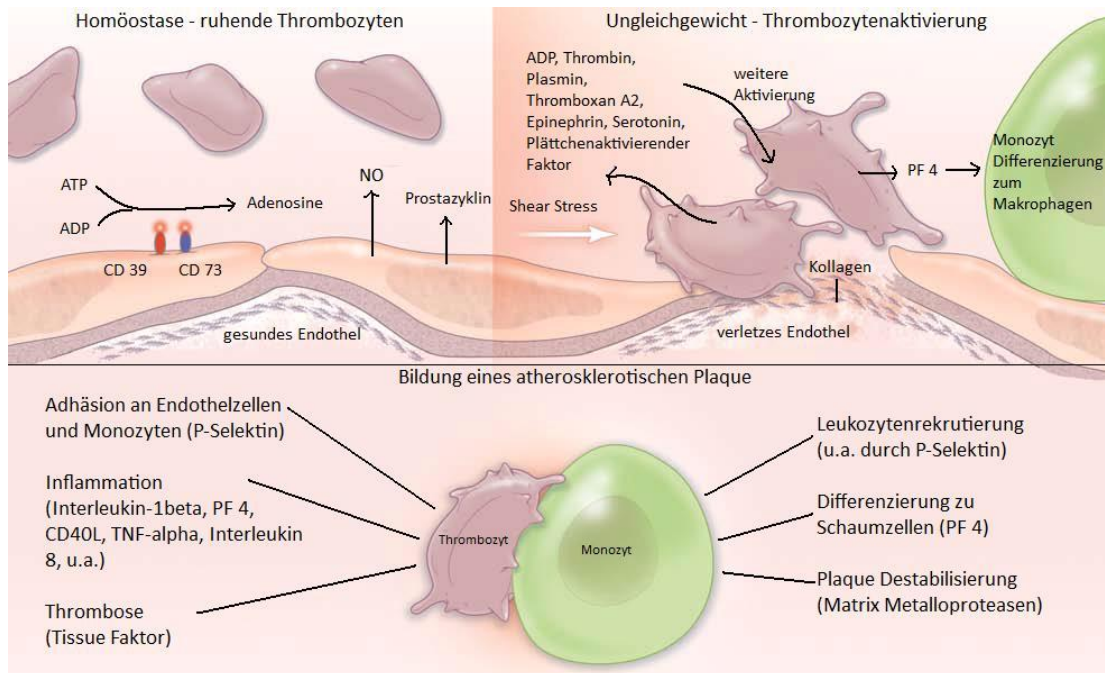


Abbildung 7: Thrombozyten in der Atherogenese (Borissoff et al., 2011).

Intaktes Endothel exprimiert normalerweise CD39 und CD73, die die Spaltung von ATP und ADP zu Adenosin induzieren, das antiinflammatorisch wirkt. Gesundes Endothel sezerniert außerdem Vasodilatoren, wie Stickstoffmonoxid und Prostazyklin, die antiadhäsive Eigenschaften haben. Wenn Thrombozyten aktiviert werden, durchlaufen sie eine Phase der Strukturveränderung und setzen verschiedene Mediatoren frei, wie z.B. Plättchen Faktor 4 (PF 4), der die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen beeinflusst.

1.4.3 Der Thrombozyt als therapeutisches Target

Durch die vielfältigen Oberflächen-Rezeptoren der Thrombozyten stellen diese einen geeigneten Angriffspunkt für therapeutische Optionen dar. Die dabei entwickelten Medikamente beeinflussen auf unterschiedliche Weise den thrombozytären Funktionsmechanismus. Einige nutzen intrazelluläre Wege zur Aktivierung der Thrombozyten (z.B. Hemmung der Zykllooxygenase) und haben daher inhibitorische Eigenschaften. Andere Substanzen wirken direkt an der Thrombozytenoberfläche und blockieren dadurch einzelne Aktivierungswege der Thrombozyten oder deren Aggregation.

Zu den Rezeptoren auf der Oberfläche der Thrombozyten zählen ADP-Rezeptoren, Thrombin-Rezeptoren und Kollagen-Rezeptoren. Da die daran bindenden Mediatoren eine wichtige Rolle in der Aktivierung, Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten spielen, stellen ihre Rezeptoren ein wichtiges Target für eine medikamentöse Therapie dar (Gawaz, 2001).

1.5 Entwicklung der medikamentösen Begleittherapie des akuten Myokardinfarkts

Der klinische Erfolg einer interventionellen Therapie mit Einsetzen eines Stents ist durch das Risiko eines thrombotischen Verschlusses des Stents als häufigste Frühkomplikation limitiert. Eine Schlüsselstelle während der perkutanen koronaren Intervention ist die Ballon-assistierte Ruptur des okkludierenden Plaques, die die Gefäßwand und den Inhalt des Plaques freilegt. Eine dadurch induzierte Thrombozytenaggregation und Thrombusbildung kann einen akuten Verschluss des Gefäßes oder eine Embolisation des Materials in die distale Mikrozirkulation bedingen. Daher sind diese Ereignisse Indikatoren eines frühen negativen Outcomes der perkutanen koronaren Intervention (Wilson et al., 1999; Schuhlen et al., 2001b). Durch den routinemäßigen Einsatz von Stents sowie den effektiven Einsatz einer antithrombotischen Therapie konnte die Inzidenz dieser Ereignisse drastisch gesenkt werden (Schomig et al., 1996). Außerdem sind diese Medikamente für das verminderte Auftreten von frühen und späten vaskulären Ereignissen, sowie das Aufhalten der atherosklerotischen Progression wichtig. Bei der Wahl der antithrombotischen Therapie ist es jeweils entscheidend, die Waage zwischen der Verhinderung ischämischer Ereignisse und Blutungskomplikationen zu finden (Lucking und Newby, 2007). Die verschiedenen Substanzen werden nun im Einzelnen vorgestellt.

1.5.1 Antithrombozytäre Substanzen

In der Therapie des akuten Myokardinfarkts haben sich antithrombozytäre Substanzen als optimale Strategie etabliert. Sie spielen eine zentrale Rolle bei der Therapie des akuten Koronarsyndroms (Mega und Carreras, 2012).

Historisch gesehen wurde zunächst in der Akutphase des Myokardinfarkts das Antikoagulans Heparin eingesetzt, während in der Dauertherapie das Antikoagulans Phenprocoumon, ein Vitamin-K-Antagonist, verwendet wurde. Im Laufe der Zeit wurde dieses mit antithrombozytären Substanzen kombiniert. In großen Studien konnte die Überlegenheit von antithrombozytären Medikamenten gegenüber Phenprocoumon gezeigt werden. Die ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen) – Studie verglich dabei bei Patienten nach Stentimplantation einerseits ein antithrombozytäres Regime aus ASS und dem ADP-Rezeptorantagonist Ticlopidin mit der antikoagulierenden Therapie aus ASS und Phenprocoumon, nach jeweiliger Akuttherapie mit Heparin (Schomig et al., 1997; Schuhlen et al., 1997; Schuhlen et al., 2001a). Zu den antithrombozytären Medikamenten zählt einerseits ASS, sowie andererseits die P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten, die im Verlauf näher erörtert werden.

1.5.1.1 Acetylsalicylsäure

ASS induziert einen langandauernden funktionellen Defekt in Thrombozyten, der klinisch anhand einer verlängerten Blutungszeit detektiert werden kann. ASS hemmt selektiv und irreversibel die Prostaglandin G/H-Synthetase, die die Biosynthese von Prostaglandinen und anderer Eikosanoide katalysiert und in den beiden Isoenzymformen Zykllooxygenase-1 (COX-1) und Zykllooxygenase-2 (COX-2) vorkommt. Die Zykllooxygenase-1 wird kontinuierlich in den meisten Geweben und in Thrombozyten exprimiert und ist in die Synthese von Prostaglandinen und Thromboxanen involviert, die zur Aufrechterhaltung von zellulären Funktionen, wie z.B. der Regulation von Interaktionen zwischen Thrombozyten und dem Endothel, beitragen (Smith, 1992; Patrono, 1994). Thromboxan A₂ wird von Thrombozyten synthetisiert und als Antwort auf verschiedenen Stimuli, wie z.B. Thrombin, Kollagen und ADP, freigesetzt und induziert dadurch die irreversible Aggregation von Thrombozyten (Hamberg

et al., 1975; Patrono, 1989; FitzGerald, 1991). Durch die selektive Acetylierung einer Hydroxylgruppe eines Serinrests in der Polypeptidkette der Zyklooxygenase-1 in Thrombozyten, bedingt ASS den irreversiblen Verlust der Zyklooxygenase-1 Aktivität (Roth et al., 1975; DeWitt und Smith, 1988). Daraus folgt eine verminderte Konversion von Arachidonsäure zu Prostaglandin G_2 und letztendlich von Prostaglandin H_2 und Thromboxan A_2 , weil sie aus Prostaglandin G_2 synthetisiert werden. Die Zyklooxygenase-2 ist in Leukozyten enthalten und wird nur nach Zellaktivierungen als Antwort auf Stimuli von Wachstumsfaktoren und inflammatorischen Mediatoren exprimiert und spielt daher eine Rolle bei Entzündungs- und Schmerzprozessen. Zur schmerz- und entzündungshemmenden Wirkung sind höhere Dosen an ASS nötig (Higgs et al., 1987; Xie et al., 1991; Patrono, 1994). In den Thrombozyten wird aus den Prostaglandin-Endoperoxiden vor allem Thromboxan A_2 gebildet, das eine vasokonstriktorische Wirkung besitzt und wie oben beschrieben die Aggregation von Thrombozyten fördert. In den Endothelzellen der Gefäßwand wird jedoch aus Prostaglandinen hauptsächlich Prostaglandin PGI_2 synthetisiert, das im Gegensatz zu Thromboxan A_2 die Thrombozytenaggregation hemmt und eine Vasodilatation bewirkt (Schorr, 1993). Somit hemmt ASS sowohl die Thromboxansynthese in den Thrombozyten als auch die Prostazyklinsynthese in den Endothelzellen. Im Gegensatz zu Thrombozyten sind die kernhaltigen Endothelzellen jedoch in der Lage, die funktionsuntüchtig gewordene Zyklooxygenase neu zu bilden. Der inhibitorische Effekt von ASS auf die Endothelzellen ist somit schwächer und kürzer, insbesondere bei Gabe von ASS in niedrigen Dosierungen (Schorr, 1997). ASS wird nach oraler Einnahme schnell und vollständig absorbiert. Die Absorptionszeit beträgt 5-16 Minuten. Nach oraler Gabe gelangt mehr als 80% der ASS unverändert in den Dünndarm und nach Passage durch die Darmwand über das Pfortadersystem in die Leber. Nach Einnahme von 100 bzw. 300 mg ASS stellen sich maximale Plasmaspiegel nach ca. 30 Minuten ein. Die Halbwertszeit von ASS im Blut beträgt 15-20 Minuten, da die Bindung an Thrombozyten jedoch irreversibel ist, hält die Wirkung von ASS ca. 7 Tage an (Hardmann, 2001). Mit steigender Tagesdosis nimmt die Rate an Komplikationen in Form von gastrointestinalen Nebenwirkungen zu. Eine andere wichtige Nebenwirkung stellen Blutungskomplikationen dar. Daher empfiehlt sich nach derzeitiger Vorlage von klinischen Daten, eine tägliche Dosis von 75-81 mg, auch wenn vielerorts

höhere Dosen verschrieben werden (Campbell et al., 2007). Die Antithrombotic's Trialists' Collaboration konnte in einer Metaanalyse den protektiven Effekt von ASS bezüglich des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen, wie akutem Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, aber auch Vorhofflimmern und ischämischem Schlaganfall nachweisen (Antithrombotic Trialists, 2002).

1.5.1.2 P2Y₁₂-ADP-Rezeptor-Antagonisten

Eine andere Gruppe von weit verbreiteten antithrombozytären Substanzen stellen die Thienopyridine (Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel) dar, sowie das Triazolopyrimidin Ticagrelor. Thienopyridine sind ADP-Rezeptor Antagonisten (Savi und Herbert, 2005; Farid et al., 2007). Auf der Thrombozytenmembran werden zwei P2Y-Rezeptor-Subtypen des ADP-Rezeptors exprimiert (P2Y₁ und P2Y₁₂) (Savi et al., 1994a). Thienopyridine sind selektive, nicht-kompetitive, irreversible Antagonisten des P2Y₁₂-ADP-Rezeptors, der über G_i-Proteine mit der Adenylzyklase verbunden ist (Cattaneo et al., 1991; Savi, 1996; Boeynaems et al., 2000). Der P2Y₁- und der P2Y₁₂-ADP Rezeptor agieren synergistisch, um die Thrombozytenaktivierung zu triggern, wobei jeder alleine ineffektiv ist (Hechler et al., 1998; Jin und Kunapuli, 1998; Savi et al., 1998). Daher reicht die Inhibierung eines Rezeptors zur potenten Thrombozytenaggregationshemmung durch Thienopyridine. Da die ADP-vermittelte Thrombozytenaggregation eine große Rolle bei der Bildung eines Thrombus spielt, können ADP-Rezeptor-Antagonisten eine effektive Reduktion der Thrombozytenaggregation bewirken (Herbert et al., 1992). Als Folge der Hemmung der ADP-Wirkung, inhibieren Thienopyridine auch indirekt die Fibrinogenbindung am GPIIb/IIIa-Rezeptor, ein direkter Antagonismus zeigte sich jedoch nicht (Gachet et al., 1990). Über die Beeinflussung dieses ADP-Rezeptors bewirken Thienopyridine eine Hemmung der ADP-induzierten Senkung des thrombozytären cAMP-Spiegels und somit der intrazellulären Kalziumfreisetzung und ADP-induzierten Sekretion der α -Granula (Nurden, 1995). Die Wirkungsweise der Thienopyridine ist vereinfacht in Abbildung 8 dargestellt. Thienopyridine sind Prodrugs, die erst in aktive Metaboliten umgewandelt werden müssen (Savi et al., 1992). In Studien konnte gezeigt werden, dass eine in vivo Metabolisierung der Thienopyridine notwendig ist, da diese in vitro keine Thrombozytenaggregationshemmung

bewirken konnten (Herbert, 1994). Zuerst wurde Ticlopidin zur Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt. Ticlopidin wurde im klinischen Alltag durch Clopidogrel ersetzt, da Clopidogrel im Gegensatz zu Ticlopidin eine geringere Rate an Neutropenien aufweist und in der Standarddosis nur einmal täglich verabreicht werden muss (Bertrand et al., 2000; Michelson, 2008). Das darauf entwickelte Clopidogrel wird schnell und umfangreich metabolisiert. Dabei entsteht der inaktive Metabolit SR266334 und in zwei Schritten durch Hydrolyse des Thiolaktonrings, der mit SH-Gruppen des ADP-Rezeptors Disulfidbrücken bildet, der aktive Metabolit R-130946. Die hepatische Aktivierung von Clopidogrel benötigt hierbei das Cytochrom P450- System, v.a. das Enzym CYP2C19 (Savi et al., 1994b; Savi et al., 2000). Als Drittgeneration Substanz wurde im Jahre 2009 Prasugrel zugelassen. Prasugrel wird im Vergleich zu Clopidogrel schneller metabolisiert, da direkt der aktive Metabolit entsteht. Für die Aktivierung von Prasugrel zu seinem aktiven Metaboliten R-138727 spielen vor allem CYP3A4 und CYP2B6 eine wichtige Rolle (Rehmel et al., 2006). Daneben entstehen mehrere inaktive Metaboliten. Trotz des von der Leber abhängigen Metabolismus, konnten keine signifikanten Interaktionen zwischen Clopidogrel oder Prasugrel mit anderen CYP-abhängigen Medikamenten festgestellt werden (Savi und Herbert, 2005; Rehmel et al., 2006). Das Maximum der Aggregationshemmung nach oraler Gabe wird bei Clopidogrel nach 4-6 Tagen erreicht (Aktories K., 2005b), die maximale Plasmakonzentration jedoch schon nach einer Stunde (Mullangi und Srinivas, 2009). Nach der sog. Loading-Dosis von 600 mg wird ein effektive antithrombozytäre Wirkung nach zwei Stunden erreicht (Hochholzer et al., 2005). Die maximale Plasmakonzentration kann bei Prasugrel nach ca. 30 Minuten gemessen werden (Farid et al., 2007). Die Ausscheidung von Clopidogrel erfolgt zu 50% renal und zu 46% über den Stuhl (Mullangi und Srinivas, 2009). Prasugrel wird zu ca. 70% renal und zu <30% über den Stuhl ausgeschieden (Farid et al., 2007). Die Zeit bis zur vollen Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten nach Beendigung der Therapie korreliert mit der Zeit für die Produktion neuer Thrombozyten (ca. 1 Woche) (Weber et al., 2001). Prasugrel wirkt im Gegensatz zu Clopidogrel schneller. Der gleiche inhibitorische Effekt, der bei Prasugrel bereits nach 30 Minuten gezeigt werden konnte, wurde bei Clopidogrel erst nach 6 Stunden nachgewiesen (Payne et al., 2007; Weerakkody et al., 2007). Wegen des Auftretens des Nicht-Ansprechens

auf Clopidogrel, wurde ein Zusammenhang mit den häufig auftretenden genetischen Variationen im CYP2C19 Gen vermutet und eine daraus folgende ineffektive Thrombozytenhemmung (Mega et al., 2010). Jedoch konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass zwar eine Assoziation zwischen dem Ansprechen auf Clopidogrel und dem CYP2C19 Genotyp besteht, jedoch keine Assoziation zwischen dem Genotyp und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Holmes et al., 2011). In der CAPRIE-Studie (Clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischemic events) wurde die Effektivität und Sicherheit von Clopidogrel ausführlich dargestellt (Committee, 1996). Der Nutzen von Clopidogrel als zusätzliche Therapie zu ASS bei der Behandlung von NSTEMIs wurde im Rahmen einer großen randomisierten Studie (CURE= clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events) gezeigt (Yusuf et al., 2001). Die CREDO-Studie (Clopidogrel for the reduction of events during observation) demonstrierte den Nutzen von Clopidogrel plus ASS-Therapie über einen Zeitraum von 12 Monaten nach perkutaner koronarer Intervention (Steinhubl et al., 2002). Jüngste Studien haben bereits Clopidogrel mit dem neueren Thienopyridin Prasugrel verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate an ischämischen Ereignissen, inklusive Stentthrombose, aber ein höheres Blutungsrisiko bei Patienten, die mit Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom behandelt wurden (Wiviott et al., 2007a). Der Vergleich von Prasugrel mit Clopidogrel beim STEMI mit perkutaner koronarer Intervention zeigte jedoch eine höhere Effektivität von Prasugrel ohne ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko (Montalescot et al., 2009). Eine andere Studie zeigte, dass eine hohe Dosis von Clopidogrel (150 mg) eine geringere Hemmung der Plättchenaggregation bewirkte, als die Standarddosis von Prasugrel (10 mg) (Wiviott et al., 2007b). Eine Metaanalyse der wesentlichen Studien ergab, dass Prasugrel ein vielversprechendes antithrombozytäres Medikament in der Therapie des akuten Koronarsyndroms darstellt. Wegen eines erhöhten Blutungsrisikos und höherer Kosten im Vergleich zu Clopidogrel, muss seine erhöhte hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation jedoch abwägend bewertet werden.

Im Jahre 2010 wurde das Triazolopyrimidin Ticagrelor zugelassen. Es hemmt ebenfalls den P2Y₁₂-ADP-Rezeptor, jedoch im Gegensatz zu den Thienopyridinen reversibel. Es ist

außerdem kein Prodrug und wie Prasugrel entfaltet es sehr schnell seine Wirkung (innerhalb von 30 Minuten), besitzt jedoch als reversibler Antagonist eine kürzere Wirkdauer als die Thienopyridine (Hamm et al., 2011). In der PLATO-Studie wurde Ticagrelor mit Clopidogrel verglichen und zeigte eine niedrigere Rate an kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall bei einer vergleichbaren Rate an größeren Blutungen, jedoch eine erhöhte Blutungsrate bei nicht mit dem Eingriff assoziierten Blutungen (Wallentin et al., 2009). In weiteren Studien wurde Ticagrelor mit Prasugrel bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt hinsichtlich der Stärke der Thrombozytenaggregation verglichen und zeigte sich als vergleichbar stark wirkender Thrombozytenaggregationshemmer (Alexopoulos et al., 2012; Parodi et al., 2013). Als Folge der vorgenannten Studien wurde in den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie Prasugrel, zusammen mit Ticagrelor, als Erstlinientherapie bei Patienten mit STEMI etabliert (Klasse I, Evidenzgrad B). Clopidogrel soll seit dem bei Kontraindikationen gegen Prasugrel (Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte, Alter >75 Jahre) und Ticagrelor (hämorrhagischer Schlaganfall in der Vorgeschichte) oder deren fehlender Verfügbarkeit eingesetzt werden (Klasse I, Evidenzgrad C) (Wiviott et al., 2007a; Wallentin et al., 2009; Steg et al., 2012).

Zusammenfassend stellen Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor effektive antithrombozytäre Substanzen dar. Der Vorteil von Clopidogrel liegt dabei in der langen Erfahrung mit diesem Medikament, sowie geringen Nebenwirkungsraten. Prasugrel scheint durch seine schnellere und vermutlich stärkere Wirkung weitere Vorteile zu haben, die jedoch mit einer leicht erhöhten Blutungsrate assoziiert sind.

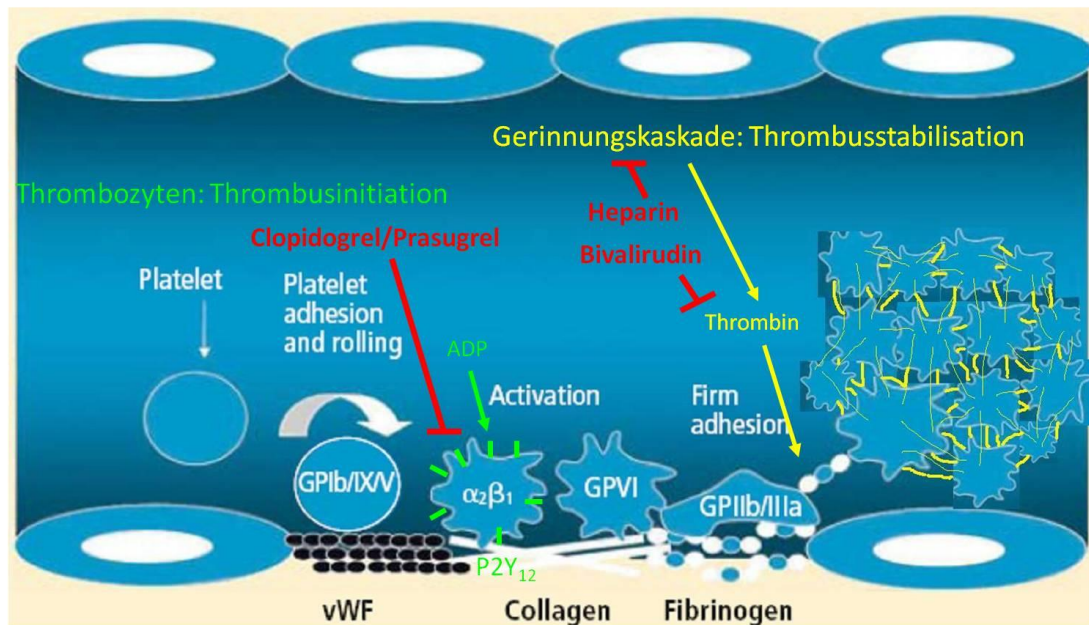


Abbildung 8: Angriffspunkte der Medikamente im Rahmen der Atherothrombosesequenz (Kottke-Marchant, 2009).

Clotidogrel und Prasugrel binden am P2Y₁₂-ADP-Rezeptor der Thrombozyten. Die später näher beleuchteten Antikoagulanzen Heparin und Bivalirudin wirken auf die Gerinnungskaskade ein.

1.5.1.3 Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten

Eine weitere Gruppe der antithrombozytären Medikamente stellen die Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten dar. Zu diesen gehören Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid. Abciximab ist ein monoklonaler, chimärer Antikörper, der mit einer hohen Affinität und einer niedrigen Dissoziationsrate an den GPIIb/IIIa-Rezeptor bindet (Tcheng et al., 1994; Collier, 1995). Abciximab verschwindet schnell aus dem Plasma, kann aber an Thrombozyten für bis zu 21 Tage nachgewiesen werden (Kleiman et al., 1995; Mascelli et al., 1998). Abciximab ist jedoch nicht spezifisch für den GPIIb/IIIa-Rezeptor, sondern bindet auch an den Vitronectin-Rezeptor ($\alpha_v\beta_3$), der eine Rolle bei Zelladhäsion, -migration und -proliferation spielt. Tirofiban, ein nicht-peptidisches Tyrosinderivat und Eptifibatid, ein zyklisches Heptapeptid, das auf der Aminosäuresequenz Lys-Gly-Asp basiert, sind

hochspezifische kompetitive Antagonisten des GPIIb/IIIa-Komplexes. Sie besitzen eine schnelle reversible Pharmakodynamik mit kurzer Plasma-Halbwertszeit (2-2,5 Stunden) (Alig et al., 1992; Harrington et al., 1995; Kereiakes et al., 1996). Die Thrombozytenaggregation wird von diesen Substanzen dosisabhängig blockiert. Bei einer Rezeptorblockade von >80% wird die Plättchenaggregation fast vollständig aufgehoben. Nach der Therapie mit den reversiblen Antagonisten normalisiert sich die Thrombozytenfunktion bereits nach 30 Minuten bis 4 Stunden (Harrington et al., 1995; Kereiakes et al., 1996). Die Dosis von Eptifibatid und Tirofiban muss bei Hochrisikopatienten mit Niereninsuffizienz angepasst werden (Schulman, 2004). Die GPIIb/IIIa-Antagonisten bewirken eine effektive Thrombozytenaggregationshemmung, da sie durch die Hemmung der Fibrinogenbindung die letzte gemeinsame Endstrecke aller Reaktionswege unterbinden, die zur Thrombozytenaggregation führt (Phillips et al., 1988). Der Nutzen von GPIIb/IIIa-Antagonisten wurde in vielen randomisierten Studien untersucht. Im Rahmen der EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting) Studie wurde Abciximab zu einem festen Bestandteil während einer PCI, da es durch einen schnelleren und potenteren Wirkungsmechanismus im Vergleich zu Ticlopidin gekennzeichnet war. In verschiedenen klinischen Studien mit STEMI Patienten zeigte Abciximab in der Kombination mit ASS und Ticlopidin häufiger eine Wiederherstellung des Blutflusses in der verschlossenen Arterie, verbesserte die linksventrikuläre Funktion und reduzierte thrombotische Komplikationen. Das neuere Thienopyridin Clopidogrel löste jedoch das langsamer wirkende Ticlopidin ab. Eine sog. Loading-Dosis von 600 mg Clopidogrel zeigte eine 80%-ige Hemmung der Thrombozytenaggregation bereits nach ca. 2-3 Stunden. Mehrere doppelt verblindete Studien untersuchten nun die zusätzliche Gabe von GPIIb/IIIa-Inhibitoren nach einer Vorbehandlung mit 600 mg Clopidogrel. Die zusätzliche Gabe von Abciximab war nicht mehr mit einem klinischen Benefit assoziiert. Eine Ausnahme bilden dabei Patienten mit NSTEMI und einem erhöhten Troponinspiegel >0,03 µg/l, da Abiciximab hier mit einer Reduzierung der ischämischen Endpunkte, wie Tod und Myokardinfarkt, assoziiert ist (Kastrati et al., 2006). Daher wird seit der Einführung der Loading-Strategie, bei der Patienten bereits vor der PCI einen Hochdosis-Therapie des jeweiligen antithrombozytären Medikaments erhalten, der Einsatz von GPIIb/IIIa-Inhibitoren zurückhaltend bewertet und

als bail-out Strategie gewählt. In den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie sollen GPIIb/IIIa-Antagonisten nur noch bei angiographischem Beweis eines massiven Thrombus, schlechter Flusswiederherstellung oder thrombotischen Komplikationen in Erwägung gezogen werden (Klasse IIa, Evidenzgrad C) (Steg et al., 2012).

1.5.2 Antikoagulanzen

Zu den am häufigsten eingesetzten Antikoagulanzen in der Therapie des akuten Myokardinfarkts zählen Heparin und der relativ neue direkte Thrombininhibitor Bivalirudin.

1.5.2.1 Heparin

Heparin gehört zu den indirekten Thrombininhibitoren und beeinflusst demnach die Gerinnungskaskade. Es gibt unfractioniertes Heparin (UFH) und niedermolekulares Heparin (LMWH). UFH ist ein heterogenes Gemisch aus Glykosaminoglykan-Polymeren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 5-35 kDa. UFH ist ein indirekter Inhibitor von Faktor IIa (Thrombin) und Faktor Xa, indem es die Aktivität des endogenen Antikoagulans Antithrombin III um das ca. 1000-fache verstärkt. Die Thrombinaktivität wird dabei von Heparin am stärksten beeinflusst, allerdings benötigt die Bindung von Thrombin an den Heparin/Antithrombin III-Komplex eine Brücke aus mindestens 18 Monosaccharideinheiten des Heparins (Hirsh und Levine, 1992; Freedman, 1994; Fareed et al., 1998; Lucking und Newby, 2007). UFH wurde seit dem Aufkommen der perkutanen koronaren Intervention zur Reduktion des Auftretens der Thrombusbildung während des Eingriffs eingesetzt. Der Einsatz von UFH begann relativ empirisch mit festgelegten Bolusdosierungen. Nach und nach setzte sich das gewichtadaptierte Regime durch, das im Herzkatheterlabor durch die aktivierte Koagulationszeit (activated clotting time, ACT, Normwert 120-140 Sekunden) überwacht werden kann (Lucking und Newby, 2007). Es gibt keine großangelegten prospektiven Studien zur Benutzung und Dosierung von UFH während einer PCI, bzw. bestehende Daten lieferten kontroverse Ergebnisse. Daher bleibt der Einsatz relativ empirisch (Boersma et al., 2002). Es ist ein günstiges Antikoagulans und kann mit Protamin antagonisiert werden. Allerdings gibt es eine Reihe von Einschränkungen für den Gebrauch

von UFH. Dazu zählen die unspezifischen Bindungen an Plasmaproteine, sowie die Interaktion mit anderen Substanzen, die häufig während einer PCI eingesetzt werden, sodass ein variabler gerinnungshemmender Effekt die Folge sein kann. Außerdem kann UFH fibringebundenes Thrombin nicht inaktivieren, was zu einer reduzierten Effektivität führt. UFH kann von dem Plättchenfaktor 4 sowie Fibrinmonomeren gehemmt werden, sodass eine Heparinresistenz entstehen kann. Eine sehr wichtige Nebenwirkung ist das Potential zur Bildung von Antikörpern gegen Heparin, die eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie auslösen kann, die ein gefürchtetes Krankheitsbild darstellt. Außerdem kann UFH auch Thrombozyten aktivieren, sodass es potentiell die Thrombozytenaggregation verstärken kann, anstatt die Gerinnung zu hemmen. In den letzten Jahren wurde UFH in einigen Zentren immer weniger während einer PCI eingesetzt, sondern zunehmend niedermolekulare Heparine (LMWHs) (Lucking und Newby, 2007).

Niedermolekulare Heparine stammen von UFH ab und werden durch chemische und enzymatische Depolymerisation hergestellt. Dadurch entstehen kürzere Heparinketten mit einem Molekulargewicht von ca. 4-5 kDa. LMWHs entfalten ihre Wirkung auch über die Bindung an Antithrombin III, aber da sie aus einer kürzeren Heparinkette bestehen, haben sie eine verminderte Möglichkeit, Antithrombin III mit Thrombin zu verbinden. Daher üben sie ihren Effekt hauptsächlich über die Hemmung von Faktor Xa aus. LMWHs besitzen gegenüber UFH einige Vorteile. Sie binden weniger stark an Plasmaproteine oder Endothelzellen als UFH und sie werden nicht von Plättchenfaktor 4 inaktiviert. Außerdem aktivieren sie Thrombozyten selbst nur minimal im Gegensatz zu UFH. Aus ungeklärten Gründen bedingen sie auch seltener eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie. Eine Überwachung der Gerinnungsparameter unter LMWHs ist normalerweise nicht nötig, ihr Effekt kann jedoch über Anti-Faktor Xa-Spiegel dargestellt werden (Lucking und Newby, 2007). In mehreren randomisierten Studien wurde die Rolle von LMWHs während einer perkutanen koronaren Intervention, sowie deren Effektivität und Sicherheit im Vergleich zu UFH untersucht. In der Therapie des NSTEMI zeigten viele Studien eine vergleichbare Wirksamkeit von LMWH und UFH (Ferguson et al., 2004; Mahaffey et al., 2005) oder sogar eine Überlegenheit der LMWH im Vergleich zu UFH (Cohen et al., 1997; Choussat et al.,

2002; Petersen et al., 2004). Die große SYNERGY- Studie fand jedoch eine moderat erhöhte Blutungsneigung in der Gruppe der mit LMWH behandelten Patienten (Ferguson et al., 2004). In einer aktuellen Metaanalyse wurde die Überlegenheit von LMWH (Enoxaparin) gegenüber UFH in Bezug auf die Reduktion von Mortalität und Blutungen während einer perkutanen koronaren Intervention dargestellt. Diese bezog sich insbesondere auf Patienten, die sich einer perkutanen koronaren Intervention nach STEMI unterzogen (Silvain et al., 2012). Auch wenn nun letztendlich große Studien die Rolle von LMWH als Ersatz zu UFH darlegen (Montalescot et al., 2011), hat bereits der Einsatz von neueren Antikoagulanzen, den direkten Thrombininhibitoren begonnen, die eine Alternative zu Heparinen darstellen (Lucking und Newby, 2007).

1.5.2.2 Bivalirudin

Thrombin spielt eine Schlüsselrolle während der Thrombose und der Hämostase, sodass direkte Thrombininhibitoren entwickelt wurden, die von Hirudin abstammen, das im Speichel von *Hirudo medicinalis* gefunden wurde (White und Chew, 2002). Bivalirudin ist ein kleines synthetisches Peptid aus 20 Aminosäuren, das aus folgender Sequenz besteht: Der NH₂-endständigen tetrapeptidischen Sequenz (D-Phe-Pro-Arg-Pro), der hoch anionischen CO₂H-endständigen zwölfpeptidischen Sequenz, die von den 53-63 Resten von Hirudin abstammt und einem Zwischensegment aus vier Glycinresten. Das Bivalirudinpeptid bildet einen hochaffinen stöchiometrischen Komplex mit Thrombin, das dessen Aktivität während der Gerinnung und Thrombusbildung unterbindet (Maraganore et al., 1990). Bivalirudin bindet bivalent an das aktive Zentrum und die Exosite-1-Stelle von Thrombin. Dadurch hemmt es die Spaltung von Fibrinogen und die Aktivierung von Faktor V und VIII (Bates und Weitz, 1998). Die Reversibilität des Bivalirudin-Thrombin-Komplex wird durch die langsame Spaltung der Bivalirudin- Arg₃-Pro₄- Bindung an Thrombin ermöglicht und führt zur Erholung des aktiven Zentrums, was zu Protein C Aktivierung führt, die einen wichtigen endogenen Mechanismus in der Abschwächung der Gerinnungskaskade darstellt (Maraganore et al., 1990). Bivalirudin hat neben den antikoagulatorischen Eigenschaften eine dosisabhängige Hemmung der Thrombin- induzierten Thrombozytenaktivierung sowohl in vitro als auch in vivo gezeigt. Dabei hemmt es die Freisetzung der Granula und die Expression von P-Selektin

aus Thrombozyten und damit deren Aggregation. Bivalirudin hemmt zwar nicht die ADP- oder Kollagen- induzierte Thrombozytenaggregation *in vitro*, jedoch wurde gezeigt, dass die Thrombozytenaggregation unter Bivalirudin *in vivo* reduziert ist. Während die Heparinaktivität in Plasmaproben mit Kollagen-aktivierten Thrombozyten neutralisiert wird, bleibt Bivalirudin ein potenter Inhibitor von Thrombin und wird von Thrombozytenaktivatoren nicht beeinflusst (Weitz, 2001). Ein wichtiger Unterschied zu Heparin ist die Fähigkeit Bivalirudins sowohl gebundenes als auch frei zirkulierendes Thrombin zu hemmen (Bates und Weitz, 1998).

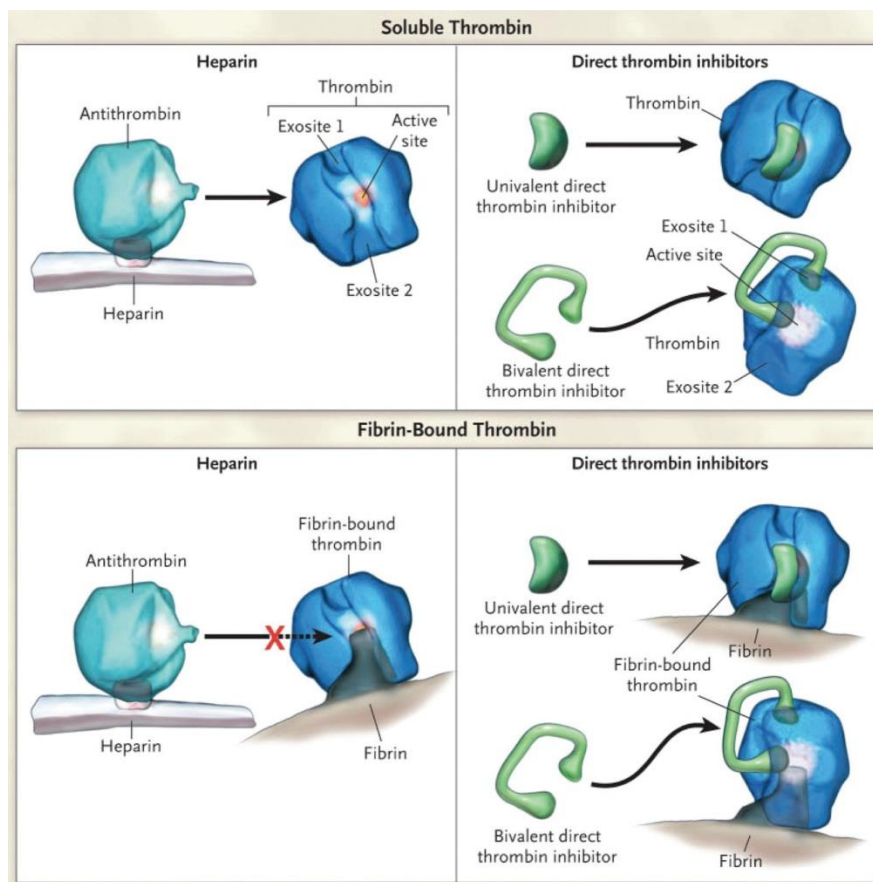


Abbildung 9: Wirkmechanismus von direkten Thrombininhibitoren im Vergleich zu Heparin (Di Nisio et al., 2005).

In Abwesenheit von Heparin ist die Rate der Inaktivierung von Thrombin durch Antithrombin relativ niedrig. Nach der Konformationsänderung durch Heparin bindet Antithrombin jedoch irreversibel an das aktive Zentrum von Thrombin und inhibiert dieses. Die Aktivität der direkten Thrombininhibitoren ist von Antithrombin unabhängig. Sie interagieren direkt mit dem Thrombin-Molekül. Im unteren Teil der Abbildung ist die Fähigkeit der direkten

Thrombininhibitoren zur Bindung von fibrin gebundenem Thrombin dargestellt, sowie die fehlende Wirkung von Antithrombin auf fibrin gebundenes Thrombin.

Es besteht eine gute Korrelation zwischen dem Plasmaspiegel von Bivalirudin und seinem antikoagulatorischen Effekt. Nach intravenöser Applikation besteht eine lineare dosis- und konzentrationsabhängige antikoagulatorische Aktivität, die über die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) gemessen werden kann. Intravenöses Bivalirudin erreicht schnell und reversibel seinen gerinnungshemmenden Effekt und die Gerinnungszeiten erreichen nach ca. 60 Minuten wieder normale Werte. Bei einer subkutanen Applikation hat Bivalirudin andere pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften. Der maximale gerinnungshemmende Effekt wird zwischen ein und zwei Stunden nach Applikation erreicht (Fox et al., 1993). Intravenös appliziertes Bivalirudin hat eine Halbwertszeit von ca. 25 Minuten. Nicht-spezifische proteolytische Prozesse tragen zu 80% zum Abbau von Bivalirudin bei. Die verbleibenden 20% werden überwiegend renal eliminiert. Deshalb muss ab einer moderaten Niereninsuffizienz (GFR 30-59 ml/min) die Dosis um 20% reduziert werden und bei einer schweren Niereninsuffizienz oder Dialysepflichtigkeit (GFR <30ml/min) um ca. 80% (Fox et al., 1993; Robson, 2000; Robson et al., 2002). Da Bivalirudin eine kurze Halbwertszeit besitzt und nur reversibel an Thrombin bindet, werden nach Beendigung der Applikation schnell normale Gerinnungswerte erreicht, sodass Bivalirudin als ein sicheres Medikament hinsichtlich Blutungskomplikationen gilt. Zu den unerwünschten Effekten gehört dennoch die Blutung. Diese tritt zudem aus den oben genannten Gründen häufiger bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf (Fox et al., 1993). Zu den weiteren häufigen Nebenwirkungen zählen Rückenschmerzen, Übelkeit, Kopfschmerzen sowie Hypotension (Bittl et al., 1995). Es gibt für Bivalirudin keinen spezifischen Antagonisten (Kaplan und Francis, 2002). Es konnten keine pharmakodynamischen Interaktionen zwischen Bivalirudin und Ticlopidin, Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban, Acetylsalicylsäure oder LMWHs festgestellt werden (Reed und Bell, 2002). Jedoch ist das Blutungsrisiko in Kombination mit anderen Antikoagulanzen oder thrombolytischen Substanzen erhöht. Da Bivalirudin ein relativ kleines Polypeptid ist, wurde für diese Substanz keine Antigenität erwartet. In Studien mit Plasmaproben konnte

zudem keine Bildung von Antikörpern (IgE, IgG, IgM) nachgewiesen werden (Fox et al., 1993). Da jedoch nach Applikation von Lepirudin anaphylaktische Reaktionen beschrieben wurden, ist es theoretisch möglich, dass in Patienten, die mit Lepirudin behandelt wurden und Antikörper gegen dieses entwickelt haben, eine Kreuzreaktion mit Bivalirudin hervorgerufen wird (Greinacher et al., 2003; Badger et al., 2004). Außerdem wurde bisher keine Thrombozytopenie im Zusammenhang mit einer Bivalirudingabe beschrieben. Die REPLACE-1-Studie stellte eine geringere Rate an Thrombozytopenien bei Bivalirudin als bei Heparin fest, während diese zusammen mit GPIIb/IIIa-Antagonisten verabreicht wurden (Lincoff et al., 2004a). In verschiedenen Studien wurde bereits die Effektivität von Bivalirudin im Rahmen einer perkutanen koronaren Intervention sowie im Rahmen des akuten Koronarsyndroms untersucht. In der Bivalirudin Angioplasty Study konnte gezeigt werden, dass Bivalirudin gleichermaßen wie Heparin ischämische Komplikationen während einer PCI verhindern kann, jedoch mit geringeren Blutungsraten assoziiert ist (Bittl et al., 2001). Die REPLACE-1-Studie etablierte die Dosierung von Bivalirudin, die einer gleichwertigen Therapie mit Heparin entspricht. Dabei wird Bivalirudin als 0,75 mg/kg Bolus verabreicht oder mit 1,75 mg/kg/h als Infusion (Lincoff et al., 2004a). Die große, randomisierte REPLACE-2-Studie verglich den Einsatz von Bivalirudin plus GPIIb/IIIa-Antagonisten mit unfractioniertem Heparin plus GPIIb/IIIa-Antagonisten. Dabei zeigte sich, dass Bivalirudin dem UFH hinsichtlich akuter ischämischer Endpunkte, wie Tod oder Myokardinfarkt, nicht unterlegen, sowie mit weniger Blutungen assoziiert war (Lincoff et al., 2003). Bei den Langzeitergebnissen wurden vergleichbare klinische Resultate zwischen der Gruppe, die Bivalirudin plus GPIIb/IIIa-Blockade erhielt, und jener, die UFH plus GPIIb/IIIa-Antagonisten erhielt, erreicht. Zudem zeigte sich ein Trend in Richtung eines besseren Überlebens mit Bivalirudin (Lincoff et al., 2004b). In der ISAR-REACT-4-Studie wurde ebenfalls gezeigt, dass Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt, die Abciximab mit UFH oder Bivalirudin erhielten, ein vergleichbares Outcome hinsichtlich ischämischer Komplikationen erreichten. Bivalirudin erzielte hierbei jedoch eine niedrigere Rate an Blutungen nach 30 Tagen (Schulz et al., 2013). Auch bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt, die sich einer perkutanen koronaren Intervention unterzogen, konnte ein erfolgreicher Einsatz von Bivalirudin gezeigt werden. Die HORIZONS-AMI-Studie untersuchte dabei die

Antikoagulation mit Bivalirudin alleine im Vergleich zu Heparin plus GPIIb/IIIa-Antagonisten. In der Bivalirudin-Gruppe wurden signifikant niedrigere Raten an größeren Blutungen nach 30 Tagen erzielt, sowie an ungünstigen klinischen Ereignissen insgesamt. Das Risiko einer akuten Stentthrombose war in der Bivalirudingruppe zwar nach 24 Stunden erhöht, nicht jedoch nach 30 Tagen (Stone et al., 2008). In einer Metaanalyse zum Vergleich einer Bivalirudin- bzw. Heparinmonotherapie nach PCI bestätigte sich die geringere Blutungsrate bei einer Therapie mit Bivalirudin. Die Rate an MACE (major adverse cardiac event) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Monotherapien (Bertrand et al., 2012). Eine weitere Studie untersuchte Bivalirudin anhand einer der Realität entsprechenden Population mit ST-Hebungsinfarkt nach PCI. Das hierbei seltene Auftreten einer sehr frühen akuten Stentthrombose schien nicht durch eine kontinuierliche Infusion mit niedrig-dosiertem Bivalirudin vermeidbar gewesen zu sein (Shelton et al., 2013). Somit stellt Bivalirudin neben Heparin ein potentes Antikoagulans dar, das vor allem durch das verringerte Auftreten von Blutungskomplikationen einen Ersatz für eine Heparintherapie darstellt. Diese Erkenntnisse wurden im Verlaufe der Studie in die aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie aufgenommen. Hierbei wird Bivalirudin nun gegenüber UFH bevorzugt empfohlen (Klasse I, Evidenzgrad B) (Stone et al., 2008). LMWH, wie Enoxaparin, kann außerdem gegenüber UFH bevorzugt eingesetzt werden (Klasse IIb, Evidenzgrad B) (Montalescot et al., 2011). UFH soll laut den Leitlinien bei Patienten verwendet werden, die weder Bivalirudin noch Enoxaparin erhalten (Klasse I, Evidenzgrad C) (Steg et al., 2012).

1.6 BRAVE-4-Studie und Substudie

Die BRAVE-4-Studie verglich bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt die Kombination aus einerseits Clopidogrel und Heparin mit den andererseits neueren Medikamenten Prasugrel und Bivalirudin. Hierbei sollte im Rahmen der klinischen Studie das Outcome der Patienten verglichen werden in Bezug auf Tod, rezidivierendem Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose und größeren Blutungen. Ein Follow-Up zur Bestimmung der

ischämischen- und Blutungskomplikationen wurde nach 30 Tagen durchgeführt. Zudem wird das klinische Outcome über 3-5 Jahre beobachtet. In der im weiteren Verlauf näher beschriebenen Substudie wurde die antithrombozytäre und antikoagulierende Effektivität der jeweiligen Medikamentenkombination untersucht. Hierzu wurden 3 Stunden nach Aufnahme der Patienten, also kurz nach PCI, Thrombozytenfunktionstests sowie Gerinnungstests durchgeführt. Dieselben Tests erfolgten 72 Stunden später ein weiteres Mal. Zu den Thrombozytenfunktionstests zählen die Thrombozytenaggregation nach Born und die Impedanz-Aggregometrie (Multiplate®). Ein weiterer Test untersuchte die Thrombozytenadhäsion an Kollagen in einer Flusskammer. Die Gerinnungstests umfassen die Thrombelastographie und die Bestimmung der Gerinnungsparameter PTT und INR.

In der Vergangenheit wurden die Medikamente zur Begleittherapie beim Myokardinfarkt bereits ausführlich untersucht und in großen Studien erforscht. Bei dieser Studie liegt das besondere Interesse an der Kombination von zwei jeweils unterschiedlich wirkenden Medikamenten. Die neueren Medikamente Prasugrel und Bivalirudin werfen dabei die Frage auf, ob ihre jeweiligen Vorzüge kombiniert vorteilhaft wirken können. Prasugrel wirkt einerseits stärker antithrombozytär als Clopidogrel, ist jedoch häufiger mit Blutungen assoziiert. Bivalirudin hingegen ist seltener mit Blutungen assoziiert bei ähnlicher Antikoagulationsstärke wie Heparin. Außerdem ist bei Bivalirudin aufgrund seines Wirkmechanismus zumindest theoretisch eine antithrombozytäre Wirkung denkbar. Daher ist gerade die Kombination dieser beiden Medikamente im Vergleich zu der herkömmlichen Kombination aus Clopidogrel und Heparin für die Therapie des Myokardinfarkts hochinteressant. Die Substudie soll dabei an Hand von verschiedenen Versuchen das Augenmerk auf die Mechanismen der Medikamente und ihre Wirkung auf sowohl die Thrombozyten als auch auf die Gerinnungskaskade lenken, um die Ergebnisse mit den klinischen Endpunkten zu korrelieren.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 298 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt im Zeitraum von September 2009 bis April 2013 in die BRAVE-4-Studie am Deutschen Herzzentrum München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar München eingeschlossen. Von diesen wurden 51 Patienten in die BRAVE-4-Substudie zwischen Februar 2011 und April 2013 eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein ST-Hebungsinfarkt mit Schmerzbeginn <24 Stunden und Schmerzdauer >20 Minuten sowie >0,1 mV ST-Segment-Hebung. Anamnese, Untersuchung und Aufklärung erfolgte durch den diensthabenden Arzt. Alle Studienteilnehmer waren volljährig und haben in Form einer schriftlichen Einverständniserklärung ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie bestätigt. Die Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission der Technischen Universität München lag vor. Folgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der Studie:

- Kardiogener Schock / Z.n. Reanimation
- Größere Operation <6 Wochen
- Aktive Blutung / erhöhtes Blutungsrisiko
- Gastrointestinale Blutung <2 Monate
- Bekannter Hb <100 g/l, Thrombozyten <100.000/ μ l
- Ablehnung von Bluttransfusionen
- Z.n. Hirnblutung / Schlaganfall
- V.a. Aortendissektion
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie
- Gabe von Thrombolyse, Bivalirudin, LMWH, Fondaparinux für Index-STEMI
- Phenprocoumon- Therapie <7 Tage zurückliegend
- Chronische Therapie mit NSARs (außer ASS), Prasugrel oder Clopidogrel
- Lebenserwartung <1 Jahr

- Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min) oder Dialyse
- Allergie gegen Studienmedikation
- Schwangerschaft
- Unfähigkeit des Patienten sich an das Studienprotokoll zu halten

Nach Gabe der Einverständniserklärung wurden die Patienten durch das Ziehen versiegelter Briefumschläge in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert:

a) **Prasugrel und Bivalirudin:** Prasugrel 60 mg loading, Prasugrel 10 mg/d mind. 30 Tage, 5 mg/d, wenn <60 kg oder >75 Jahre; Bivalirudin i.v. Bolus 0,75 mg/kg KG; während PCI: Bivalirudin Perfusor 1,75 mg/kg KG/h (1,4 mg/kg KG/h, falls GFR 30-59 ml/min)

b) **Clopidogrel und Heparin:** Clopidogrel 600 mg loading, Clopidogrel 150 mg/d bis Entlassung, 75 mg/d mind. 30 Tage; Heparin 5000 IU i.v. Bolus, während PCI: Heparin zusätzliche Gabe möglich, ggf. nach ACT

Zudem wurden 20 gesunde Patienten, die in Alter und Geschlecht mit den STEMI-Patienten vergleichbar waren und keine antithrombozytären oder gerinnungshemmenden Medikamente einnahmen, als Kontrollpatienten in die BRAVE-4-Substudie eingeschlossen.

Die im folgenden beschriebenen Thrombozytenfunktionsversuche und Gerinnungstests wurden 3 und 72 Stunden nach Aufnahme der Patienten durchgeführt. Diese Zeitpunkte wurden gewählt um einerseits nach 3 Stunden die Wirkung von beiden Medikamenten der jeweiligen Kombination messen zu können, da die Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel bzw. Prasugrel zu diesem Zeitpunkt gerade schon wirken. Der Effekt der Antikoagulanzen Heparin bzw. Bivalirudin, die nur während der PCI verabreicht wurden, war gleichzeitig noch nachweisbar. Zum Vergleich wurde ein zweiter Zeitpunkt nach 72 Stunden gewählt, der nur die Wirkung von Clopidogrel bzw. Prasugrel widerspiegelte. Die Durchführung der Tests mit den Blutproben der Kontrollpatienten erfolgte einmalig.

Die nachfolgende Beschreibung der Methoden bezieht sich auf die BRAVE-4-Substudie.

2.2 Probengewinnung

Es erfolgte eine Blutentnahme bei Aufnahme der Patienten sowie 3 Stunden und 72 Stunden nach Randomisierung in eine der Behandlungsgruppen. Die Probenentnahme erfolgte jeweils langsam aus einer Oberarmvene bei mäßiger Stauung durch Punktion mit einer 21 Gauche-Kanüle. Nach 3 Stunden erfolgte sie aus dem noch liegenden arteriellen Zugang in der Regel der A. femoralis. Für die Bestimmung der Thrombozytenzahl wurde ein 2 ml EDTA-Röhrchen (SARSTEDT Monovette®, Nümbrecht) entnommen. Zur Bestimmung von PTT, INR und Fibrinogen wurden 5 ml Blut entnommen, das mit 2,8% Citrat antikoaguliert wurde (Citrat-Blut). Für die Thrombozytenfunktionsanalyse mittels Impedanz-Aggregometrie (Multiplate®) wurden 2,7 ml Blut entnommen, das mit r-Hirudin antikoaguliert wurde (SARSTEDT Monovette®, Nümbrecht). Die Bestimmung dieser Parameter erfolgte durch die Abteilung für Klinische Chemie des Deutschen Herzzentrums München und des Klinikums Rechts der Isar München. Für die Thrombelastographie wurden 3,8 ml Blut mit einer Citrate/Buffer 9 NC/PFA Monovette® (SARSTEDT Monovette®, Nümbrecht) entnommen. Für die aggregometrische Messung nach Born® und den Flusskammerversuch wurden insgesamt 15 ml Citrat-Blut entnommen und innerhalb von 30 Minuten weiter verarbeitet.

2.3 Thrombozytenfunktionstests

2.3.1 Aggregometrische Messung nach Born®

Die Bestimmung der Aggregation wurde nach der turbidimetrischen Methode nach Born® et al. durchgeführt. Diese Methode stellt den Goldstandard zur Messung der Thrombozytenaggregation dar. Hierbei kommt das Prinzip der Licht-Transmissions-Aggregometrie zur Anwendung, das darauf beruht, dass die Differenz der Intensität der Lichttransmission zwischen thrombozytenreichem und thrombozytenarmen Plasma einer Probe nach Stimulation der Aggregation registriert wird. Zur Herstellung von thrombozytenreichem Plasma (PRP) wurden 5 ml Citrat-Blut für 10 Minuten bei

800 Umdrehungen ohne Bremse zentrifugiert (Megafuge 20 R, Heraeus Instruments®, Hanau). Der Überstand wurde daraufhin mit einer Eppendorf-Pipette (Eppendorf Reference®, Firma Eppendorf, Hamburg) abgenommen und in ein Glasröhrchen überführt. Um thrombozytenarmes Plasma (PPP) herzustellen, wurden die verbleibenden ca. 4 ml Blut für 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen mit Bremse zentrifugiert und der Überstand wieder abgenommen. In eine Glasküvette (Test Tuben mikro 7,25x55mm, BIO/DATA Corporation, PA, USA) wurden anschließend 225 µl PPP (automatische Pipette e300, BIOHIT, Helsinki, Finnland) sowie 25 µl PCR-Wasser pipettiert. In drei weitere Glasküvetten wurden jeweils 225 µl PRP pipettiert, sowie ein Magnetrührer (Rührstab mikro, Firma möLab, Langenfeld) hinzugegeben. Die erste Glasküvette wurde in den Testkanal (Platelet Aggregation Profiler PAP8E V.2.0.0 Optics, BIO/DATA Corporation, PA, USA) gestellt und als Leerwert geeicht, da sie als Referenzküvette diente. Anschließend wurden die Küvetten mit PRP in die Inkubationskanäle gestellt und für 2 Minuten bei 37° C inkubiert. Daraufhin wurden sie in die Testkanäle gestellt und jeder Kanal mit der jeweiligen Probe separat gestartet. Einige Sekunden nach Start der Messung erfolgte die Zugabe von 25 µl Aggregationsstimulus. Diese waren in den drei verschiedenen Kanälen 20 µM ADP (ADP Konz. 2×10^{-4} M, Firma möLab, Langenfeld), 5 µM ADP (200 µl ADP 20 µM wurden mit 600 µl PCR-Wasser gemischt und in kleinere Mengen aliquotiert) und 0,19 mg/ml Kollagen (Collagen 1,9 mg/ml Bio/DATA Corporation, PA, USA). Die Aggregation führte zu einer Zunahme der Lichttransmission und deren Änderung wurde über die Zeit (die Messung lief ca. 6 Minuten) als Aggregationskurve aufgezeichnet. Dabei bedeutet eine hohe Prozentzahl eine geringe Aggregationshemmung und eine niedrige Prozentzahl eine starke Aggregationshemmung.

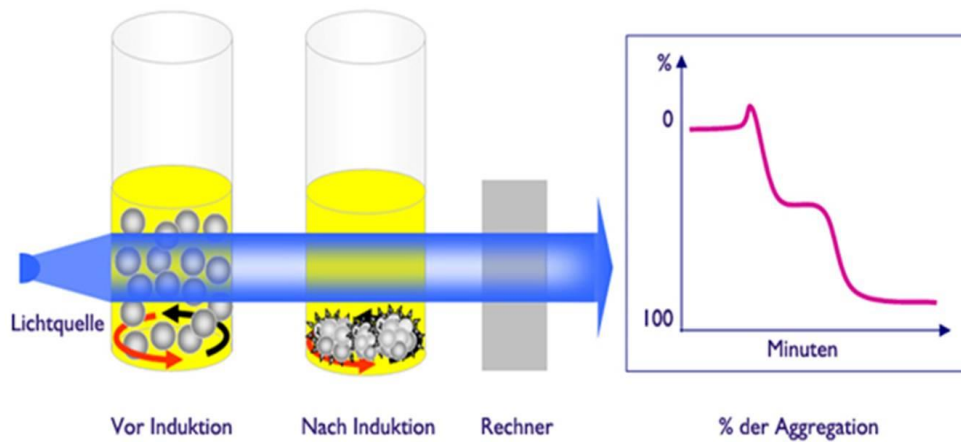


Abbildung 10: Aggregometrische Messung nach Born® (möLab, 2010).

Die Differenz der Intensität der Lichttransmission zwischen thrombozytenarmen und thrombozytenreichem Plasma einer Probe wird nach Stimulation der Aggregation durch verschiedene Reagenzien registriert und prozentual berechnet. Der beispielhafte Kurvenverlauf spricht wegen hoher Prozentwerte für eine fehlende Hemmung der Aggregation.

2.3.2 Impedanz-Aggregometrie (Multiplate®)

Die Impedanz-Aggregometrie wurde in der Abteilung der Klinischen Chemie des Deutschen Herzzentrums München bzw. des Klinikums Rechts der Isar München durchgeführt. Diese Methode beruht auf dem Prinzip, dass Thrombozyten in ihrem Ruhezustand nicht thrombogen sind, aber auf ihrer Oberfläche bestimmte Rezeptoren exprimieren, die es ihnen ermöglichen an Endothelläsionen oder künstlichen Oberflächen zu haften, wenn sie aktiviert werden (Cardinal und Flower, 1980). Nach Aktivierung können Thrombozyten dadurch an den Sensoren des Multiplate®-Geräts haften und erhöhen den Widerstand zwischen zwei Sensoren in einem Testkanal. Dieser elektrische Widerstand wird kontinuierlich registriert und in sogenannte Aggregation Units (AU) umgewandelt, welche in einer Kurve aufgezeichnet werden. Dabei bedeutet eine im Vergleich zu Referenzwerten geringere AU eine Hemmung der Thrombozytenaggregation. Zur Aktivierung der Thrombozyten wurden verschiedenen Reagenzien verwendet. Es wurde der ADPtest

verwendet, wobei die Aktivierung der Thrombozyten durch den ADP-Rezeptor erfolgt. Im ASPItest erfolgte die Aktivierung durch Arachidonsäure, die durch die thrombozytäre Zyklooxygenase in Thromboxan A_2 umgewandelt wird, das ebenfalls zur Thrombozytenaggregation führt. Der TRAPtest verwendete TRAP-6 (thrombin receptor activating peptide), der ein potenter Thrombin-Agonist ist und die aktivierende Funktion von Thrombin am Thrombinrezeptor imitiert. Als letztes kam der COLtest zur Anwendung, bei dem Kollagen an den Kollagenrezeptor bindet und durch die Freisetzung von Arachidonsäure, das von der Zyklooxygenase zu Thromboxan A_2 umgewandelt wird, die Thrombozytenaktivierung stimuliert (Roche, 2012b).



Abbildung 11: Multiplate® - Gerät (Roche, 2012b).

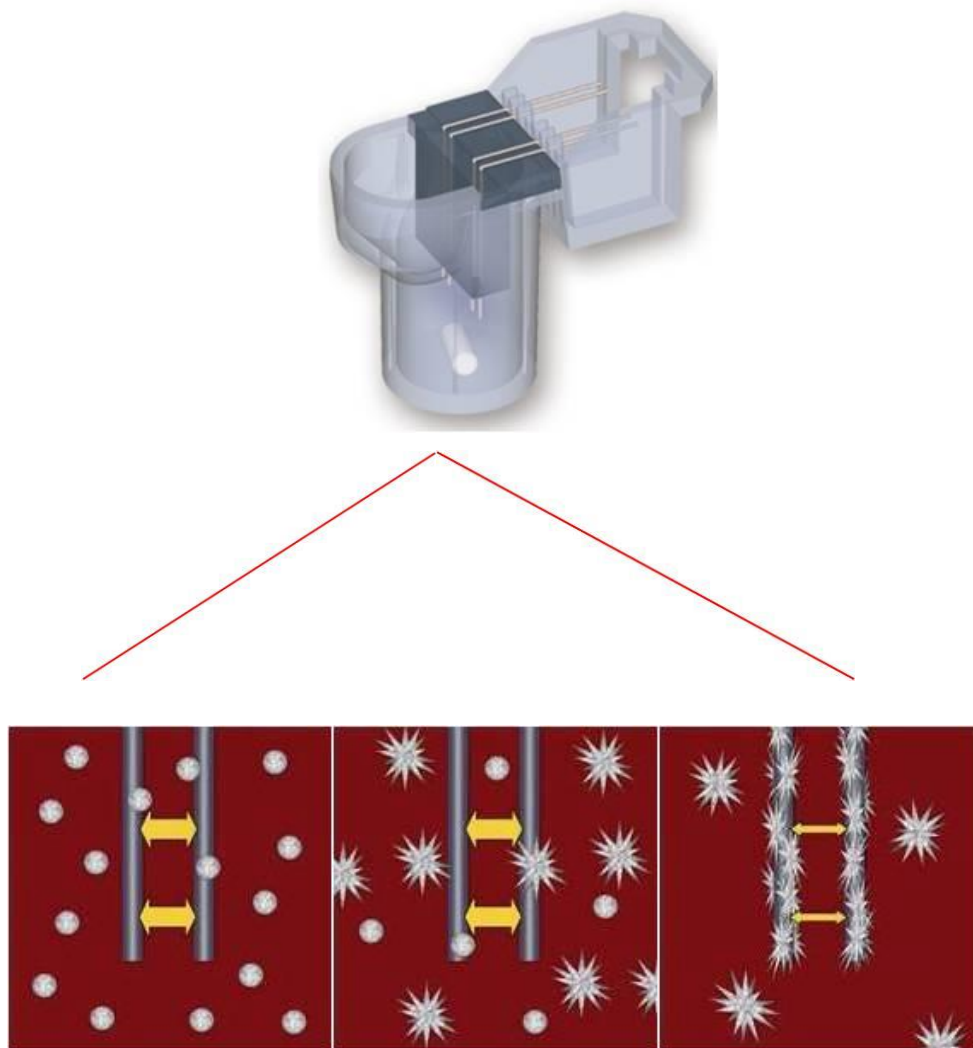


Abbildung 12: Funktionsweise der Impedanzaggregometrie (Roche, 2012a).

Thrombozyten exponieren Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, die bei ihrer Aktivierung an Gefäß- oder artifiziellen Oberflächen haften. Durch die Anhaftung an die Multiplate®-Sensoren erhöhen die Thrombozyten den Widerstand zwischen den Sensoren, der kontinuierlich aufgezeichnet und in Aggregation Units (AU) umgerechnet wird.

2.4 Thrombozytenadhäsion an Kollagen unter Fluss

In diesem Versuch wurde die Thrombozytenadhäsion an Kollagen unter Fluss in vitro dargestellt, um primär die Thrombusinitiation näher zu untersuchen und den Einfluss des Kollagens bei der Thrombusbildung zu beleuchten. Dabei sollten an Kollagen adhärierte

Thrombozyten dargestellt werden und anschließend die eingenommene Fläche dieser Thrombozyten prozentual an der Gesamtfläche berechnet werden.

Dazu wurde zunächst eine 15µ- Slide VI^{0,4} ibiTreat Flusskammer (ibidi® GmbH, Martinsried) vorbereitet. Die Kammern wurden unter der Sterilbank (Heraeus Instruments®, Hanau) mit 30 µl einer Kollagenlösung beschichtet. Die Kollagenlösung wurde aus 495 µl PBS (PBS Dulbecco lowendotoxin, BIOCHROM AG, Berlin) und 5 µl Kollagen (Collagen ChronoPar 1 mg/ml, Probe&go Labordiagnostica, Osburg) hergestellt, so dass eine Konzentration von 1:100 erreicht wurde. Nach einer Stunde wurden die Kammern mit 200 µl PBS gewaschen. Anschließend wurden die Kammern eine Stunde mit 30 µl einer 1% BSA-Lösung (Bovine Serum Albumin, Sigma-Aldrich®, St.Louis, MO, USA) beschichtet und daraufhin wieder mit 200 µl PBS gewaschen.

Zur Durchführung des Versuches wurden 9 ml Citrat-Blut in ein Falcon- Tube (15ml, greiner®, Greiner Bio-One International GmbH, Kremsmünster, Österreich) überführt und mit 1 ml des Farbstoffs Rhodamine 6G (Rhodamine 6G, Simga-Aldrich®, St.Louis, MO, USA) 0,2 mg/ml (Endkonzentration 0,02 mg/ml) gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Das Blut wurde anschließend in eine Perfusorspritze (Original Perfusor®- Spritze OPS 50ml Luerlock, B.BRAUN Melsungen AG, Melsungen) überführt und in einen Perfusor (Module DPS Visio DIN, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) gesetzt. Die Flusskammer wurde unter ein Mikroskop platziert (Axiovert 100, Zeiss, Jena) und es wurde eine 20-fache Vergrößerung eingestellt. Zur Visualisierung des gefärbten Blutes wurde eine UV-Lampe (VHW 50f-2b, Zeiss, Jena) an das Mikroskop angeschlossen. Außerdem wurde an das Mikroskop eine Kamera (AxioCam HRc, Zeiss, Jena) angeschlossen und mit dem Computer verbunden. Über einen Schlauch wurde der Perfusor mit der Flusskammer verbunden. Kurz vor Beginn des Versuchs wurden je 100 µl Magnesiumchlorid sowie Kalziumchlorid in einer Konzentration von 100 mM zum gefärbten Blut hinzugefügt. Dadurch sollte der Effekt vom Citrat aufgehoben werden, um physiologische Bedingungen für den Versuch herzustellen. Daraufhin wurde das Blut mit einer Geschwindigkeit von 10 ml /h (entspricht einer shear Rate von 1761/s bzw. einem shear stress von 17,61 dyn/cm²) durch die Flusskammer geleitet. Die Schergeschwindigkeit ist ein Maß dafür, wie schnell eine Flüssigkeit in einer

Röhre, z.B. einem Gefäß, fließt. In Arterien erhöht sich die Schergeschwindigkeit mit der Abnahme des Gefäßdurchmessers. In atherosklerotisch veränderten Gefäßen mit hochgradigen Stenosen können extrem hohe Schergeschwindigkeiten bis zu 40.000/s entstehen (Strony et al., 1993). Die in diesem Versuch verwendete Schergeschwindigkeit entspricht ca. der in einer Arteriole vorherrschenden (Hanson und Sakariassen, 1998). Zu den Zeitpunkten 1, 5, 10 und 15 Minuten wurde mit der Kamera ein Foto von der mit Blut gefüllten Flusskammer gemacht. Die Flusskammer wurde von der UV-Lampe grün angestrahlt, sodass rote Bilder entstanden. Die Bilder wurden anschließend mit dem Computerprogramm Cap Image® (Cap Image 7.1, Zeintl, Heidelberg) ausgewertet. Dabei wurde in der Mitte der Flusskammer ein standardisiertes Quadrat definiert und darauf die adhärennten Thrombozyten markiert, sodass berechnet werden konnte, wie viel Prozent der Gesamtfläche die adhärennten Thrombozyten einnehmen.

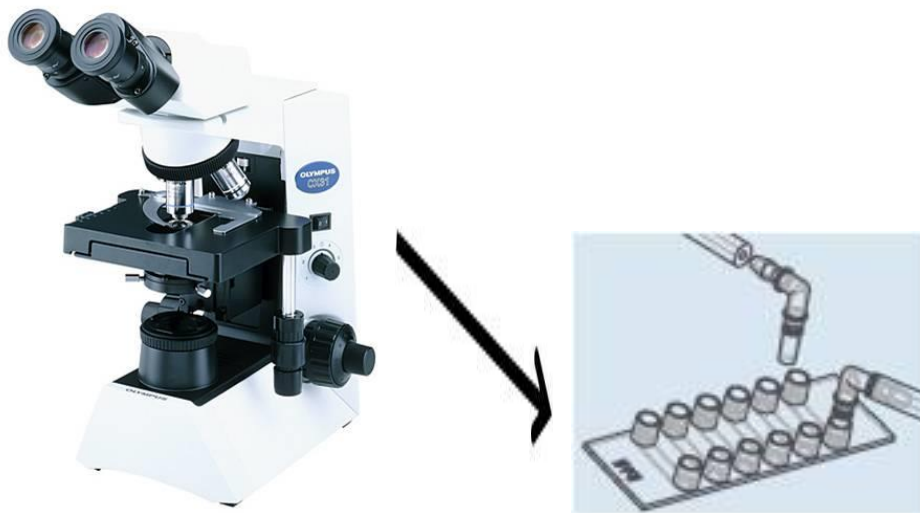


Abbildung 13: Aufbau des Flusskammerversuchs (Zeiss, 2011).

Durch die mit Kollagen beschichtete Kammer wird das Blut mittels eines Perfusors geleitet und unter dem Mikroskop mit einer UV-Lampe visualisiert. Eine am Mikroskop angeschlossene Kamera dokumentiert diesen Prozess nach 1, 5, 10 und 15 Minuten.

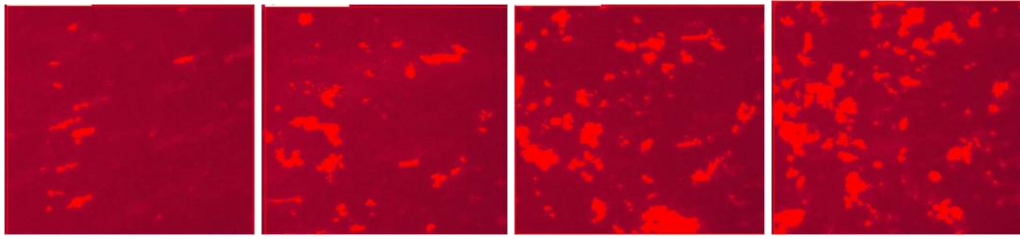


Abbildung 14: Adhärerte Thrombozyten (hellrot) nach 1, 5, 10 und 15 Minuten.

Zur Visualisierung von zellulären Bestandteilen der Thromben wurden exemplarisch einzelne Flusskammern nach Beendigung des Versuchs mit DAPI (DAPI, Sigma-Aldrich®, St.Louis, MO, USA) gefärbt. Dazu wurde die Flusskammer zunächst mit PBS 3 Mal gewaschen. Anschließend wurde sie für 15 Minuten bei Raumtemperatur mit 4%-igem PFA (Paraformaldehyd (PFA) 4%, in PBS pH 7,4, MORPHISTO® Evolutionsforschung und Anwendung GmbH, Frankfurt am Main) fixiert. Darauf folgte ein weiterer Waschgang mit PBS. Zur Permeabilisierung der Zellen wurde die Flusskammer für 10 Minuten bei Raumtemperatur mit 0,25% Triton (Triton® X-100, Sigma-Aldrich®, St.Louis, MO, USA) beschichtet und anschließend 3 Mal mit PBS gewaschen. Daraufhin wurde 1:3000 verdünntes DAPI (in PBS) auf die Flusskammer gegeben und für 2 Minuten in einer Dunkelkammer inkubiert. Zuletzt folgte ein letzter Waschgang mit PBS. Unter dem Mikroskop konnte nun die mit DAPI gefärbte Flusskammer mit Hilfe der Kamera fotografiert werden und kernhaltige Zellen im Thrombus dargestellt werden.

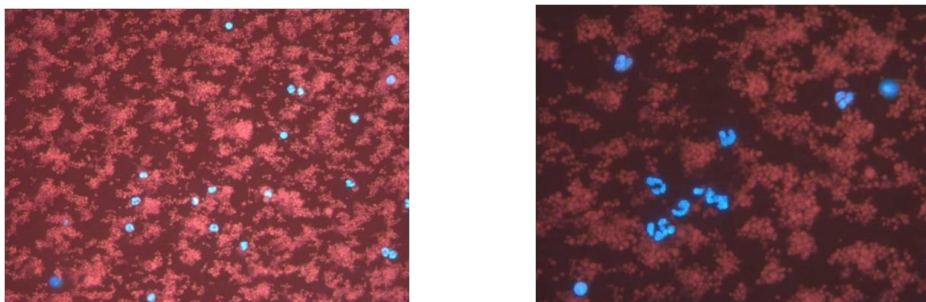


Abbildung 15: Fotos zur Visualisierung von zellulären Bestandteilen.

Leukozyten erscheinen in blau, darunter adhärerte Thrombozyten in rot.

2.5 Gerinnungsparameter

Die Gerinnungsparameter des Standard-Labors Thrombozytenzahl, partielle Thrombinzeit und Quick bzw. INR wurden durch das Institut für Klinische Chemie am Deutschen Herzzentrum München und am Klinikum Rechts der Isar München bestimmt.

2.6 Thrombelastographie

Die Rotationsthrombelastographie (ROTEG by Pentapharm, Basel mit Computerprogramm von ROTEM®, Tem Innovations GmbH, München), welche zu den sogenannten viskoelastischen Methoden gehört, ermöglicht die Beurteilung der Gerinnselfestigkeit und –stabilität. Hierbei werden Gerinnungszeit, Dynamik der Gerinnselfbildung, maximale Gerinnselfestigkeit und Gerinnselfstabilität bzw. –fibrinolyse aufgezeichnet, um dadurch eine funktionelle Evaluierung der Hämostase zu ermöglichen (Lang und von Depka, 2006).



Abbildung 16: Phasen der Gerinnung aus analytischer Sicht (Lang und von Depka, 2006).

Die Gerinnung lässt sich aus analytischer Sicht in die 4 Phasen Primäre Hämostase, Thrombinbildung, Gerinnselfbildung und Gerinnselfauflösung einteilen.

Bei der Thrombelastographie wird ein an einem dünnen Draht befestigter Stempel in ein kleines Cup (Cup&Pin Pro, Rotem®, Tem Innovations GmbH, München) in die Blutprobe eingetaucht. Dieser Stempel bewegt sich alternierend um 4,75°, wobei die Bewegung des Stempels durch eine elastische Feder angetrieben wird. Nach dem Eintreten der Gerinnung bilden sich zwischen der Wand des Cups und dem Stempel Gerinnselfäden, die entsprechend ihrer Festigkeit die Stempelbewegung hemmen. Die Hemmung dieser Bewegung wird elektronisch erfasst und als Kurve über die Zeit aufgezeichnet (Calatzis, 1996).

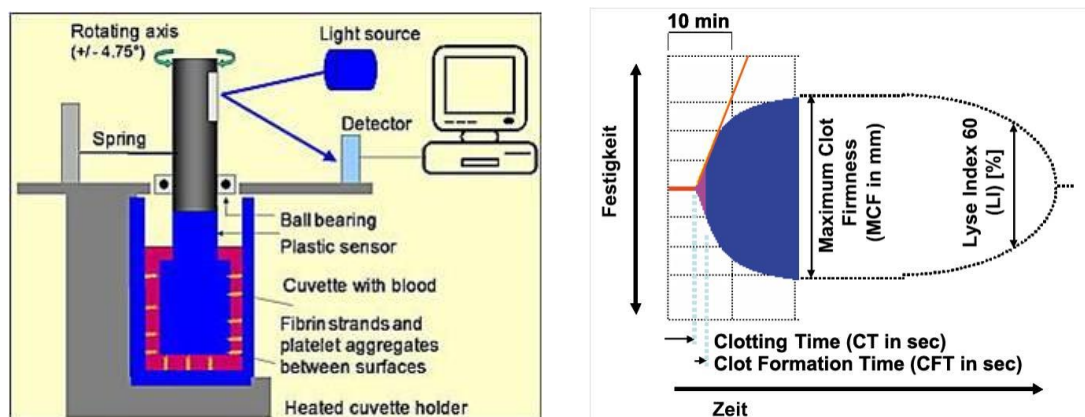


Abbildung 17: Wirkprinzip der Thrombelastographie (Lang und von Depka, 2006).

Links: Darstellung der Messweise des ROTEM®-Geräts. Rechts: Darstellung der Gerinnungszeit (clotting time, CT), Gerinnselformierungszeit (clot formation time, CFT) und der maximalen Gerinnselfestigkeit (maximum clot firmness, MCF) in einer Kurve über der Zeit.

Zur Aktivierung der Gerinnung stehen verschiedene Messansätze zur Verfügung. In diesem Fall wurden vier verschiedene Testsätze verwendet. Nach der Anleitung des Herstellers wurde zunächst in der ersten Probe das PFA-Blut (gepuffertes Citratblut mit einem höheren Citratanteil) mit Kalziumchlorid (star-tem® 20, Rotem®, Tem Innovations GmbH, München) rekalkifiziert. Durch Zugabe (Auto-Pipette, BIOHIT, Helsinki, Finnland) des extrinsischen Aktivators Tissue-Faktor (ex-tem®) wurde das extrinsische Gerinnungssystem aktiviert und die Kurve der Gerinnselfestigkeit kontinuierlich aufgezeichnet. Dieser Messwert sollte

theoretisch mit dem Quick/INR korrelieren. In der zweiten Probe wurde wiederum das PFA-Blut rekalkifiziert und anschließend ein intrinsischer Aktivator (in-tem®) hinzugegeben, sodass das intrinsische Gerinnungssystem aktiviert wurde und theoretisch ein mit der aPTT korrelierter Wert gemessen werden sollte. Die dritte Probe enthielt einen extrinsischen Aktivator (ex-tem®) sowie Cytochalasin D (fib-tem®), einen pharmakologischen Inaktivator der Thrombozyten, sodass hierbei der Einfluss der Thrombozyten auf die Gerinnung aufgehoben wurde und der Fibrinanteil des Gerinnsels dargestellt werden kann. Durch die Differenz der Amplitude von EXTEM und FIBTEM kann dadurch der thrombozytäre Anteil des Gerinnsels abgeschätzt werden (Lang et al., 2004). In der vierten Probe wurde zu dem PFA-Blut ein intrinsischer Aktivator (in-tem®) hinzugegeben, sowie eine Heparinase (hep-tem® Lyo + hep-tem® Dil), welche als Kontrolle den Effekt des Heparins aufheben konnte (Abramson et al., 1996).

Bei der Auswertung des Thrombelastogramms wurden die Gerinnungszeit (CT), die Gerinnsel-Bildungszeit (CFT) und die maximale Gerinnsel- Festigkeit (MCF) beurteilt. Die Gerinnungszeit (CT) umfasst die Zeitspanne zwischen Zugabe des Aktivators und Beginn der Gerinnselbildung. Die Gerinnungszeit endet, wenn die Amplitude der aufgezeichneten Kurve den Wert von 2 mm überschreitet. Die Gerinnsel- Bildungszeit (CFT) bezeichnet definitionsgemäß die Zeitspanne zwischen Beginn der Gerinnselbildung und Erreichen einer Amplitude von 20 mm. Sie wird durch einen Farbwechsel in der Kurve dargestellt. Dieser Wert liefert einen Hinweis auf die Geschwindigkeit der Gerinnselbildung. Die maximale Gerinnsel festigkeit (MCF) zeigt die maximale Festigkeit des Gerinnsels, welche während der Messung erreicht wird. Sie spiegelt sich in der maximalen vertikalen Ausdehnung der Kurve wider. Durch die verschiedenen Tests (FIBTEM bzw. EXTEM – FIBTEM) kann dabei der Einfluss von Fibrin bzw. der Thrombozyten auf die Gerinnsel festigkeit näher untersucht werden. Außerdem wurde der Lyse-Index (LI) erfasst, welcher als prozentualer Anteil der Amplitude 60 Minuten nach Beginn der Gerinnselbildung bezogen auf die MCF definiert wird. Ist die Amplitude zu diesem Zeitpunkt <85% spricht man von einer vorzeitigen Lyse bzw. Hyperfibrinolyse. Als letztes kann der α - Winkel evaluiert werden, der die Steilheit des Kurvenanstiegs wiedergibt (Lang und von Depka, 2006).

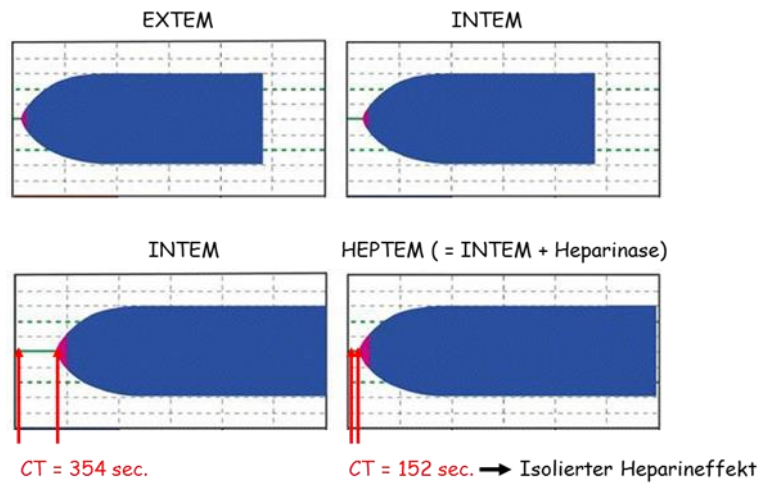


Abbildung 18: Graphen der Thrombelastographie (Lang und von Depka, 2006).

Oben: Darstellung von Normwerten in der Thrombelastographie mit einem extrinsischen bzw. intrinsischen Aktivator. In grün dargestellt ist die CT, in pink die CFT, die Amplitude entspricht der Gerinnselfestigkeit.

Unten: Eine verlängerte CT im Intem-Test spricht in diesem Fall für einen Heparineffekt, da er durch Zugabe von Heparinase aufgehoben werden kann.

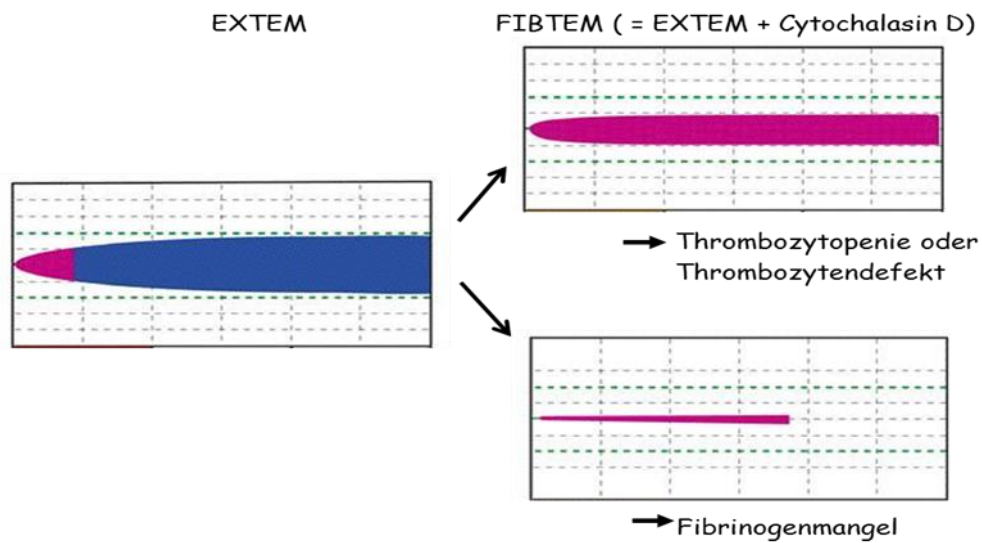


Abbildung 19: Bedeutung des Fibrinogenmangels in der Thrombelastographie (Lang und von Depka, 2006).

Mit Hilfe des Fibrinogenmangel-Tests (Cytochalasin D inaktiviert Thrombozyten und repräsentiert daher das Gerinnsel ohne den Einfluss von Thrombozyten) kann eine verringerte Festigkeit des Gerinnsels näher differenziert werden. Die Abbildung zeigt dabei, wie zwischen einem Thrombozytenmangel/-defekt und einem Fibrinogenmangel unterschieden werden kann.

2.7 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte durch das Programm „IBM®SPSS® Statistics 20.0 for Windows“. Dabei wurden nicht parametrische Testverfahren angewandt. Für verbundene Stichproben wurden der Wilcoxon-Test und für unverbundene Stichproben der Kruskal-Wallis-Test und der Mann-Whitney-Test verwendet. p-Werte von $<0,05$ galten dabei als signifikant, von $<0,01$ als hochsignifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden zwischen September 2009 und April 2013 298 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt in die BRAVE-4 Studie eingeschlossen. Männer waren häufiger vertreten als Frauen. Das Verhältnis lag bei 75,8% zu 24,2%. Insgesamt wurden 152 Patienten in die Clopidogrel-/Heparin-Gruppe randomisiert und 146 Patienten in die Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe. Von diesen wurden in die BRAVE-4-Substudie 26 Patienten in die Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und 25 Patienten in die Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe randomisiert. Hier lag das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 84,5% zu 15,5%. Darüber hinaus wurden 20 gesunde Patienten in eine Kontrollgruppe eingeschlossen, die keine Medikamente erhielten. Das mediane Alter lag bei 62 Jahren (31-90 Jahre). Die beiden Studiengruppen waren hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vergleichbar. Zum Zeitpunkt der Aufnahme waren die Studiengruppen insbesondere auch hinsichtlich der Thrombozytenzahl vergleichbar. Die Baseline-Charakteristika sind zusammenfassend in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Baseline- Charakteristika

	Clopidogrel/ Heparin (n= 26)	Prasugrel/ Bivalirudin (n= 25)	Kontrollgruppe (n= 20)	p (C/H vs. P/B)
Geschlecht (M), n (%)	21 (81)	21 (84)	18 (90)	>0,99
Alter (Jahre)	64,42 ± 9,79	60,92 ± 12,08	60,25 ± 9,87	0,200
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, n (%)	2 (8)	4 (16)	0	0,419
Aortokoronarer Bypass in der Vorgeschichte, n	0	0	0	>0,99
PCI in der Vorgeschichte, n (%)	2 (8)	3 (12)	0	0,668
Anzahl Gefäß-KHK, n (%)				
-0	0	1 (4)	19 (95)	0,490
-1	7 (28)	8 (32)	1 (5)	0,764
-2	11 (44)	6 (24)	0	0,237
-3	7 (28)	10 (40)	0	0,382
Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min), n (%)	1 (4)	0	0	>0,99
Arterielle Hypertonie, n (%)	20 (80)	18 (72)	3 (25)	0,755
Diabetes mellitus, n (%)	4 (16)	6 (24)	1 (8)	0,499
Hypercholesterinämie, n (%)	16 (64)	16 (64)	2 (17)	>0,99
Nikotinabusus, n (%)	14 (56)	13 (52)	4 (33)	>0,99
Body Mass Index	26,37 ± 4,56	27,91 ± 4,41	25,63 ± 2,83	0,296
ASS in der Vormedikation, n (%)	1 (4)	4 (16)	0	0,190
Thrombozytenzahl in G/l	207 ± 46,40	220 ± 50,39	247 ± 52,32	0,322

3.2 Thrombozytenfunktionstests

3.2.1 Aggregometrische Messung nach Born®

Die aggregometrische Messung nach Born® stellt den Goldstandard zur Messung der Thrombozytenaggregation dar. Dabei wurden die Stimuli ADP (in den Konzentrationen 20 μ M und 5 μ M) und Kollagen (1,9 mg/ml) verwendet. Hierbei wurde die maximale Aggregation in Prozent gemessen. Je stärker die Aggregation gehemmt ist, desto niedriger ist die daraus errechnete Prozentzahl der Aggregation. In der Kontrollgruppe wurden jeweils Normwerte gemessen. Diese lagen bei ca. 70%. Die Werte waren statistisch hochsignifikant höher als in den beiden Studiengruppen ($p < 0,01$). Nach 3 Stunden waren für beide ADP- Tests die maximale Aggregation in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe statistisch hochsignifikant niedriger als in der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe. Die Aggregation war im Test mit Kollagen zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Auch nach 72 Stunden bestand ein statistisch signifikanter Unterschied in der maximalen Aggregation zwischen den beiden Studiengruppen in den beiden ADP-Tests ($p < 0,05$) bei niedrigeren Werten in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe. Im Test mit Kollagen war die Aggregation nach wie vor zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 2, sowie den Abbildungen 20 und 21 dargestellt.

Des Weiteren wurde die maximale Aggregation innerhalb der jeweiligen Studiengruppe im Zeitverlauf von 3 und 72 Stunden verglichen. In der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe sank die maximale Aggregation in den Testen mit ADP zwischen 3 und 72 Stunden, im Kollagentest stiegen die Werte an. In der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe blieben die Werte zwischen 3 und 72 Stunden in den ADP Testen vergleichbar und im Kollagentest stiegen die Werte ebenfalls an. Insgesamt waren die Veränderungen für beide Studiengruppen im Kollagentest statistisch signifikant ($p < 0,05$) und für die maximale Aggregation in der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe bei 5 μ M statistisch signifikant ($p < 0,05$) und bei 20 μ M statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$). Der Vergleich innerhalb der Studiengruppen im Zeitverlauf ist in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Thrombozytenaggregation nach Born®

Dargestellt ist die maximale Aggregation (MA) in Prozent zu den beiden Messzeitpunkten 3 und 72 Stunden. Die Tests wurden mit 20µM ADP, 5µM ADP und Kollagen (COL) durchgeführt. Eine hohe Prozentzahl bedeutet eine geringe Aggregationshemmung.

p1: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe

p2: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

p3: p-Wert für den Unterschied zwischen der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Zeit	Parameter	Clopidogrel/ Heparin	n	Prasugrel/ Bivalirudin	n	Kontrolle (n=20)	p1	p2	p3
3h	ADP 20 MA	52,44 ± 14,18	16	26,58 ± 15,52	12	69,55 ± 14,83	<0,01	<0,01	<0,01
	ADP 5 MA	42,06 ± 14,32	16	16,83 ± 11,26	12	67,40 ± 13,58	<0,01	<0,01	<0,01
	COL MA	20,94 ± 27,44	16	17,50 ± 19,31	12	67,58 ± 8,58	0,530	<0,01	<0,01
72h	ADP20 MA	36,33 ± 12,97	15	25,42 ± 11,49	12		<0,05		
	ADP 5 MA	28,87 ± 9,42	15	16,75 ± 9,70	12		<0,01		
	COL MA	38,60 ± 26,21	15	37,33 ± 20,83	12		0,922		

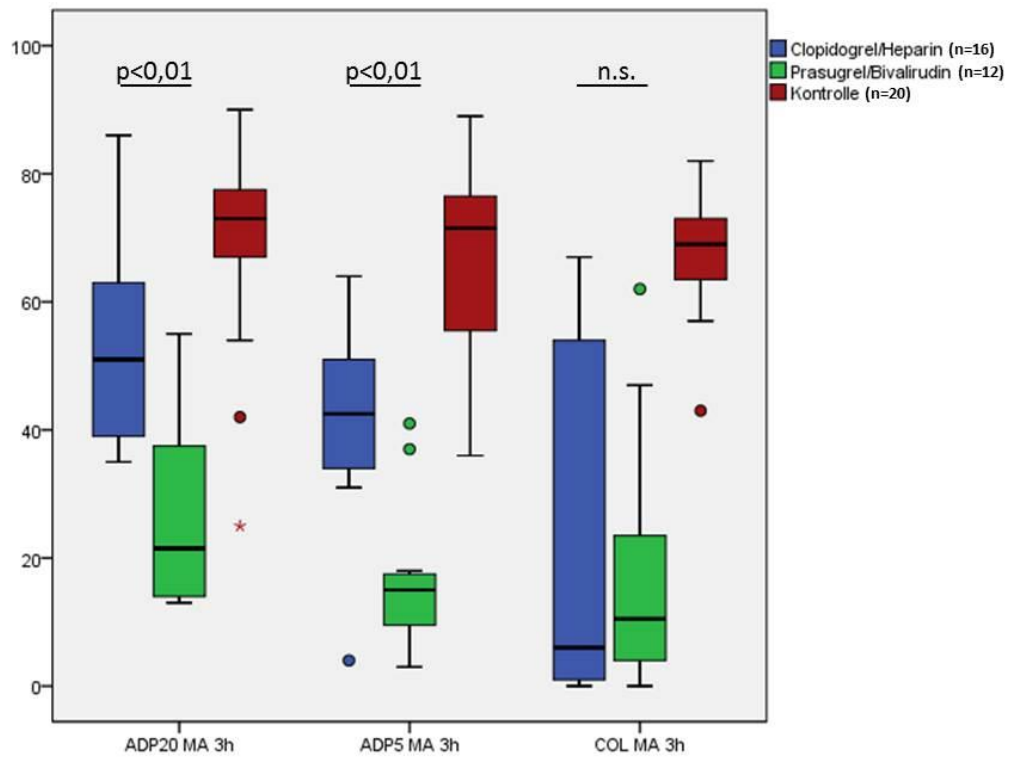


Abbildung 20: Thrombozytenaggregation nach Born® nach 3 Stunden.

Die y-Achse zeigt die maximale Aggregation in Prozent, die x-Achse die Tests mit den verschiedenen Reagenzien (ADP 20µM, ADP 5µM und Kollagen). Die statistisch signifikanten Unterschiede sowohl zur Kontrollgruppe, als auch zwischen den beiden Studiengruppen sind deutlich sichtbar. Die Aggregationshemmung war in der Prasugrel-/Bivalirudin Gruppe jeweils am stärksten.

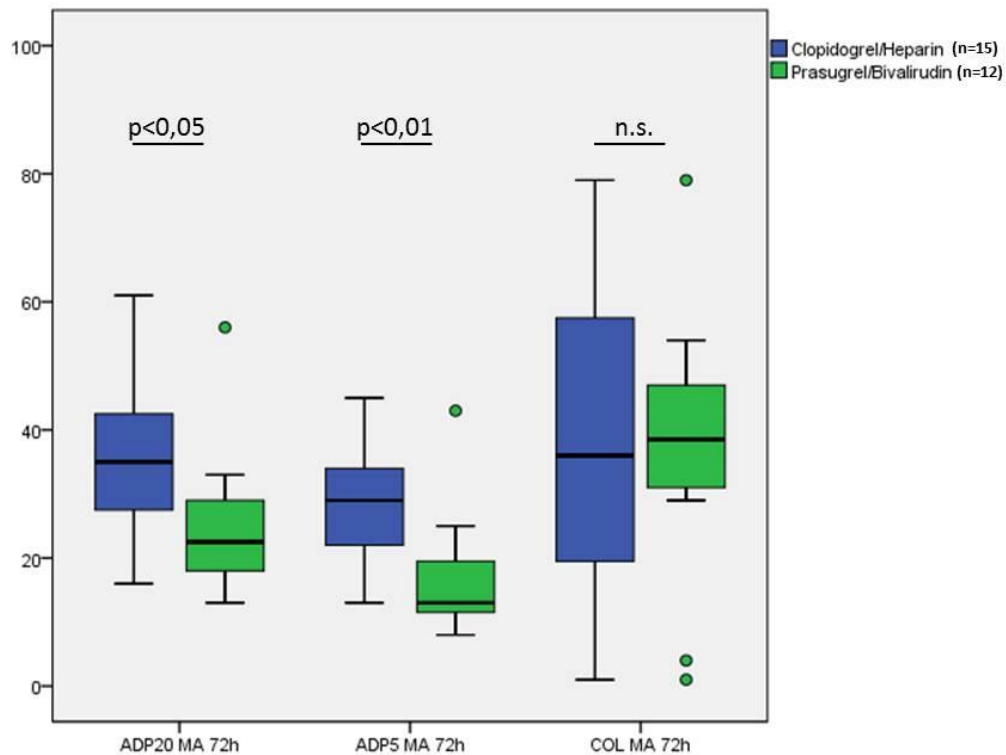


Abbildung 21: Thrombozytenaggregation nach Born® nach 72 Stunden.

Die y-Achse zeigt die maximale Aggregation in Prozent, die x-Achse die Tests mit den verschiedenen Reagenzien (ADP 20µM, ADP 5µM und Kollagen). Zwischen den beiden Studiengruppen bestanden auch nach 72 Stunden signifikante Unterschiede in den Tests mit ADP. Die maximale Aggregationshemmung war in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe weiterhin stärker.

Tabelle 3: Vergleich der Aggregation innerhalb der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten

Die maximale Aggregation war in den Tests mit ADP nach 72 Stunden signifikant niedriger als nach 3 Stunden. Im Test mit Kollagen war die Aggregation jedoch signifikant höher.

	Clopidogrel/Heparin 3h	n	Clopidogrel/Heparin 72h	n	p
ADP 20 MA	52,44 ± 14,18	16	36,33 ± 12,97	15	<0,01
ADP 5 MA	42,06 ± 14,32	16	28,87 ± 9,42	15	<0,05
COL MA	20,94 ± 27,44	16	38,60 ± 26,21	15	<0,05

Tabelle 4: Vergleich der Aggregation innerhalb der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten

Die maximale Aggregation war in den Tests mit ADP innerhalb der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe zu beiden Messzeitpunkten vergleichbar. Die Aggregation im Test mit Kollagen war nach 72 Stunden signifikant angestiegen.

	Prasugrel/Bivalirudin 3h	n	Prasugrel/Bivalirudin 72h	n	p
ADP 20 MA	26,58 ± 15,52	12	25,42 ± 11,49	12	0,533
ADP 5 MA	16,83 ± 11,26	12	16,75 ± 9,70	12	0,532
COL MA	17,50 ± 19,31	12	37,33 ± 20,83	12	<0,05

3.2.2 Impedanz-Aggregometrie (Multiplate®)

Mittels der Impedanz-Aggregometrie wurde die Thrombozytenaggregation nach Zugabe der Stimuli ADP, Arachidonsäure, TRAP und Kollagen untersucht. Hierbei stellen niedrige Aggregation Units (AU) einen Parameter für eine geringe Aggregation dar und somit eine Hemmung der natürlichen Thrombozytenaggregation. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten beide Studiengruppen eine statistisch signifikante Erniedrigung der Aggregation Units ($p < 0,05$). Die Werte für die Kontrollgruppe lagen im Normbereich. Bei der Verwendung des ADPtests bestand nach 3 Stunden ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe, da der Wert für die AUs in dieser Gruppe um ca. 60% niedriger war ($p < 0,01$). Im ASPI-, TRAP- und COLtest bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede, es zeigte sich jedoch ein Trend zu niedrigeren Werten in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe. Nach 72 Stunden waren die Werte in allen Tests vergleichbar. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 5 sowie den Abbildungen 22 und 23 dargestellt.

Des Weiteren wurde die Thrombozytenaggregation innerhalb der jeweiligen Studiengruppe im Zeitverlauf von 3 und 72 Stunden verglichen. Hierbei waren die Werte in der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe im ADP-, ASPI- und COLtest nach 72 Stunden statistisch

signifikant niedriger als nach 3 Stunden ($p < 0,05$). In der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe waren die AUs nach 72 Stunden im ADP- und COLtest signifikant niedriger als nach 3 Stunden ($p < 0,05$). Die Tabellen 6 und 7 zeigen diese Ergebnisse. Für den ADP- und ASPItest konnte die Fallzahl durch eine retrospektive Analyse der Daten der Gesamtstudie erhöht werden, die die Ergebnisse bestätigte. Im ASPItest waren die Aggregationswerte in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe nun auch statistisch signifikant niedriger. Die Tabelle 8 stellt diese Ergebnisse dar.

Tabelle 5: Ergebnisse der Impedanzaggregometrie (Multiplate®)

Die Werte der Multiplate®-Analyse sind in Aggregation Units (AU) angegeben. Dargestellt sind jeweils die unterschiedlich verwendeten Reagenzien (ADP, ASPI, TRAP und COL) zu den beiden Messzeitpunkten nach 3 und 72 Stunden. Ein hoher Wert bedeutet dabei eine niedrigere Aggregationshemmung.

p1: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe

p2: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

p3: p-Wert für den Unterschied zwischen der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Zeit	Reagenz	Clopidogrel/ Heparin	n	Prasugrel/ Bivalirudin	n	Kontrolle (n=19)	p1	p2	p3
3h	ADP	507,12 ± 345,62	26	294,72 ± 256,40	25	683,95 ± 210,77	<0,01	<0,05	<0,01
	ASPI	164,35 ± 115,93	26	145,44 ± 150,90	25	853,63 ± 321,70	0,207	<0,01	<0,01
	TRAP	879,42 ± 377,34	26	721,72 ± 358,03	25	1100,47 ± 232,20	0,142	<0,05	<0,01
	COL	547,42 ± 326,94	26	470,96 ± 259,40	25	736,00 ± 211,89	0,604	<0,05	<0,01
72h	ADP	207,00 ± 81,62	24	177,54 ± 98,08	24		0,187		
	ASPI	112,83 ± 63,73	24	109,21 ± 82,63	24		0,635		
	TRAP	745,71 ± 314,20	24	717,92 ± 266,72	24		0,650		
	COL	351,58 ± 147,95	24	391,58 ± 168,03	24		0,433		

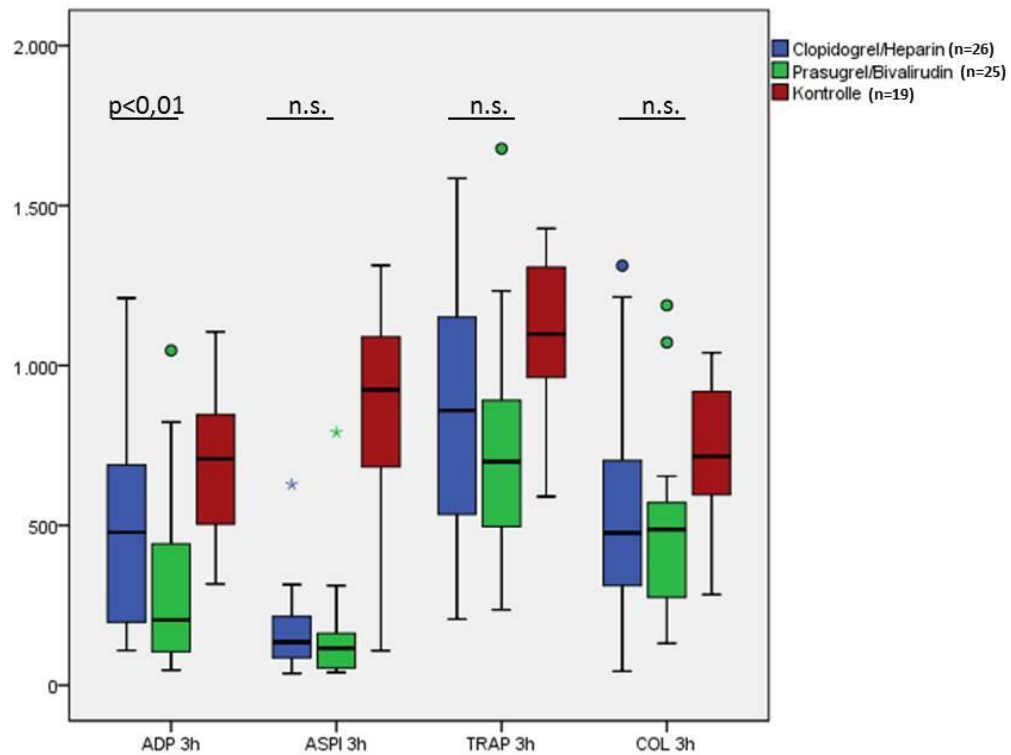


Abbildung 22: Ergebnisse der Multiplate®-Analyse nach 3 Stunden.

Auf der y-Achse sind die Aggregation Units (AU) angegeben. Ein hoher Wert der Aggregation Units entspricht einer starken Aggregation, bzw. einer geringen Hemmung der Aggregation. Auf der x-Achse sind die verschiedenen Tests dargestellt. Zwischen den beiden Studiengruppen bestand nur im ADPtest ein statistisch signifikanter Unterschied.

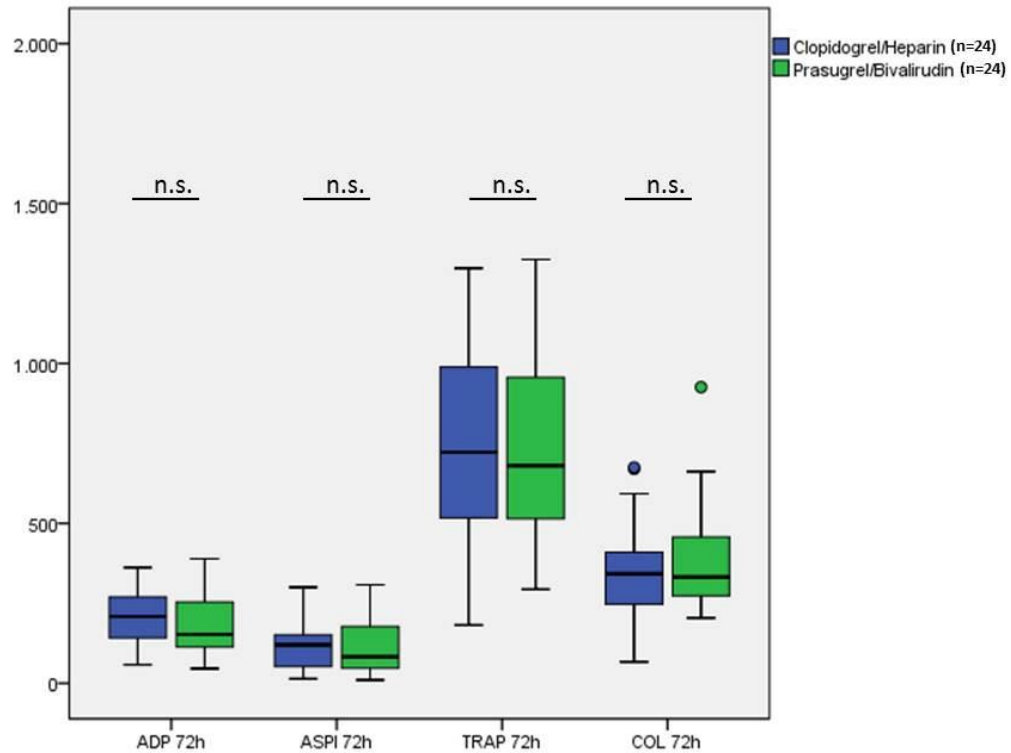


Abbildung 23: Ergebnisse der Multiplate®-Analyse nach 72 Stunden.

Auf der y-Achse sind die Aggregation Units (AU) angegeben. Ein hoher Wert der Aggregation Units entspricht einer starken Aggregation, bzw. einer geringen Hemmung der Aggregation. Auf der x-Achse sind die verschiedenen Tests dargestellt. Nach 72 Stunden bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

Tabelle 6: Vergleich der Multiplate®-Werte innerhalb der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten

Die Aggregation Units (AU) nahmen innerhalb der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe zum zweiten Messzeitpunkt nach 72 Stunden im ADPtest, ASPItest und COLtest signifikant ab.

	Clopidogrel/Heparin 3h	n	Clopidogrel/Heparin 72h	n	p
ADP	507,12 ± 345,62	26	207,00 ± 81,62	24	<0,01
ASPI	164,35 ± 115,93	26	112,83 ± 63,73	24	<0,05
TRAP	879,42 ± 377,34	26	745,71 ± 314,20	24	0,179
COL	547,42 ± 326,94	26	351,58 ± 147,95	24	<0,01

Tabelle 7: Vergleich der Multiplate®-Werte innerhalb der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten

Die Aggregation Units (AU) nahmen innerhalb der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe zum zweiten Messzeitpunkt nach 72 Stunden im ADPtest und COLtest signifikant ab.

	Prasugrel/Bivalirudin 3h	n	Prasugrel/Bivalirudin 72h	n	p
ADP	294,72 ± 256,40	25	177,54 ± 98,08	24	<0,05
ASPI	145,44 ± 150,90	25	109,21 ± 82,63	24	0,059
TRAP	721,72 ± 358,03	25	717,92 ± 266,72	24	>0,99
COL	470,96 ± 259,40	25	391,58 ± 168,03	24	<0,01

Tabelle 8: Erhöhung der Fallzahl durch eine retrospektive Analyse der Tests mit ADP und ASPI

Durch die Erhöhung der Fallzahl aus der Datenbank der klinischen Studie zeigte sich keine Veränderung der Ergebnisse im ADPtest, im ASPItest waren die Aggregationswerte nun in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe statistisch signifikant niedriger.

	Clopidogrel/Heparin	n	Prasugrel/Bivalirudin	n	Kontrolle (n=19)	p
ADP 3h	460,70 ± 316,87	152	276,88 ± 261,28	146	683,95 ± 210,77	<0,01
ASPI 3h	143,63 ± 115,93	136	113,84 ± 105,32	138	853,63 ± 321,70	<0,05

3.3 Thrombozytenadhäsion an Kollagen unter Fluss

In diesem Versuch wurde die Thrombozytenadhäsion an Kollagen in einer Flusskammer beobachtet und mit Hilfe einer Kamera in Form von Bildern visualisiert. Dabei wurden die Bilder unter einem kontinuierlichen Fluss nach 1, 5, 10 und 15 Minuten aufgenommen. Mittels eines Computerprogramms wurde die Fläche der adhärenierten Thrombozyten in einem zentralen Quadrat markiert und in Prozent an der Gesamtfläche berechnet. In der Kontrollgruppe waren nach 1 Minute ca. 5%, nach 5 Minuten ca. 20%, nach 10 Minuten ca. 30% und nach 15 Minuten ca. 40% der Fläche mit adhärenierten Thrombozyten bedeckt. In beiden Studiengruppen waren die prozentualen Anteile der adhärenierten Thrombozyten statistisch hochsignifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Die Prozentwerte waren insgesamt je ca. 10% niedriger als in der Kontrollgruppe. Lediglich nach 1 Minute bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Kontrollgruppe. Zwischen den beiden Studiengruppen bestanden in den Versuchen 3 Stunden nach Aufnahme der Patienten signifikante Unterschiede in den Prozentwerten nach 1, 5, 10 und 15 Minuten des Flusskammerversuchs. In der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe wurden niedrigere prozentuale Anteile der adhärenierten Thrombozyten festgestellt ($p < 0,01$). Bei den Versuchen 72 Stunden nach Aufnahme der Patienten wurden

ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen festgestellt außer in den Bildern nach einer Minute. Auch hier wurde ein niedrigerer prozentualer Anteil der adhärenierten Thrombozyten in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe festgestellt ($p < 0,05$). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 9 sowie den Abbildungen 24 und 25 dargestellt.

Innerhalb der Studiengruppen wurden anschließend die Werte zwischen 3 und 72 Stunden im Zeitverlauf verglichen. In der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 3 und 72 Stunden bei den Bildern, die in der 1. Minute des Flusskammerversuchs aufgenommen waren, nachgewiesen werden. Der prozentuale Anteil der adhärenierten Thrombozyten an Kollagen war geringer geworden ($p < 0,05$). Die Bilder, die zu den übrigen Zeitpunkten aufgenommen waren, zeigten keine statistischen Unterschiede zwischen den beiden Versuchszeitpunkten. In der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe waren die Werte zu beiden Zeitpunkten vergleichbar. Dies ist in den Tabellen 10 und 11 abgebildet.

Tabelle 9: Ergebnisse des Flusskammerversuchs

Dargestellt ist der prozentuale Anteil der an Kollagen adhärenierten Thrombozyten in der Flusskammer. Die Fotos wurden zu beiden Messzeitpunkten nach 3 und 72 Stunden jeweils zu den Zeitpunkten 1, 5, 10 und 15 Minuten aufgenommen.

p1: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe

p2: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

p3: p-Wert für den Unterschied zwischen der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Zeit		Clopidogrel/ Heparin	n	Prasugrel/ Bivalirudin	n	Kontrollgruppe (n= 20)	p1	p2	p3
3h	1 Min	4,32 ± 3,10	25	2,45 ± 2,21	24	5,70 ± 3,97	<0,01	0,205	<0,01
	5 Min	14,99 ± 4,87	25	10,28 ± 5,31	24	22,08 ± 5,89	<0,01	<0,01	<0,01
	10 Min	23,77 ± 5,20	25	18,18 ± 6,19	24	32,51 ± 7,22	<0,01	<0,01	<0,01
	15 Min	30,23 ± 5,81	25	24,06 ± 5,57	24	41,13 ± 8,06	<0,01	<0,01	<0,01
72h	1 Min	2,60 ± 0,95	23	2,64 ± 1,86	23		0,462		
	5 Min	15,45 ± 4,91	23	10,73 ± 5,65	23		<0,01		
	10 Min	24,74 ± 7,57	23	19,53 ± 7,93	23		<0,05		
	15 Min	29,38 ± 5,93	23	23,59 ± 6,86	23		<0,01		

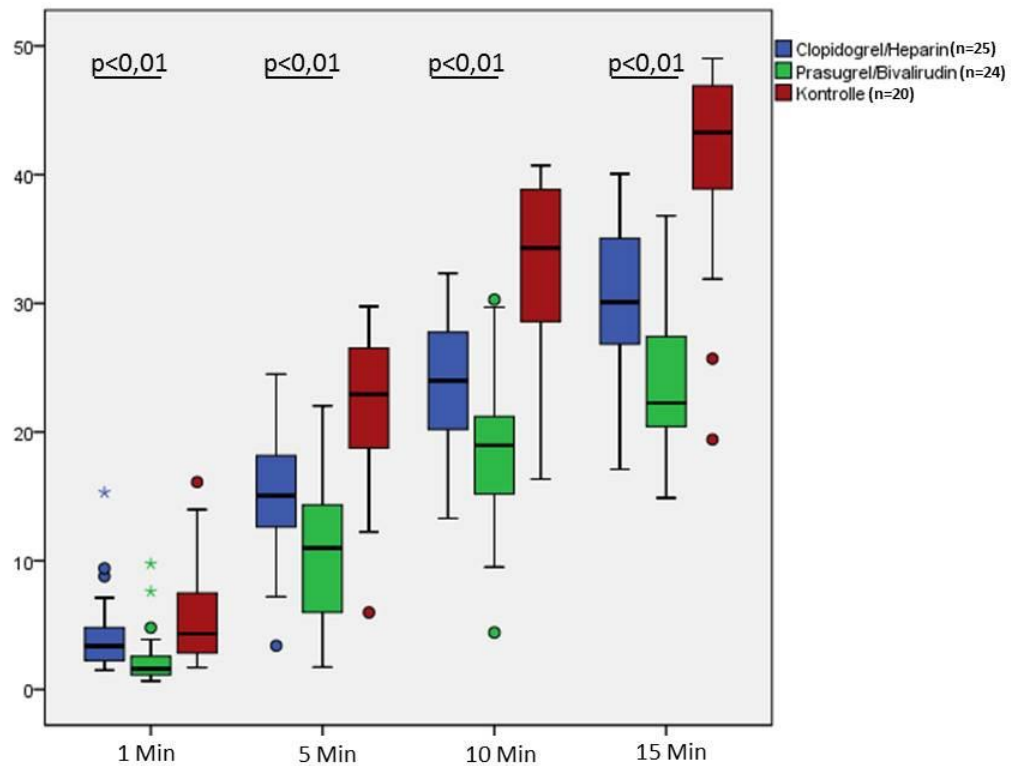


Abbildung 24: Ergebnisse des Flusskammerversuchs nach 3 Stunden.

Auf der y-Achse ist der Anteil der adhärenierten Thrombozyten in der Flusskammer in Prozent angegeben. Auf der x-Achse sind die verschiedenen Zeitpunkte, zu denen die Bilder während des Versuchs aufgenommen wurden, dargestellt.

Zu allen Zeitpunkten bestanden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die Thrombozyten adhärenierten in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe weniger stark an das Kollagen in der Flusskammer.

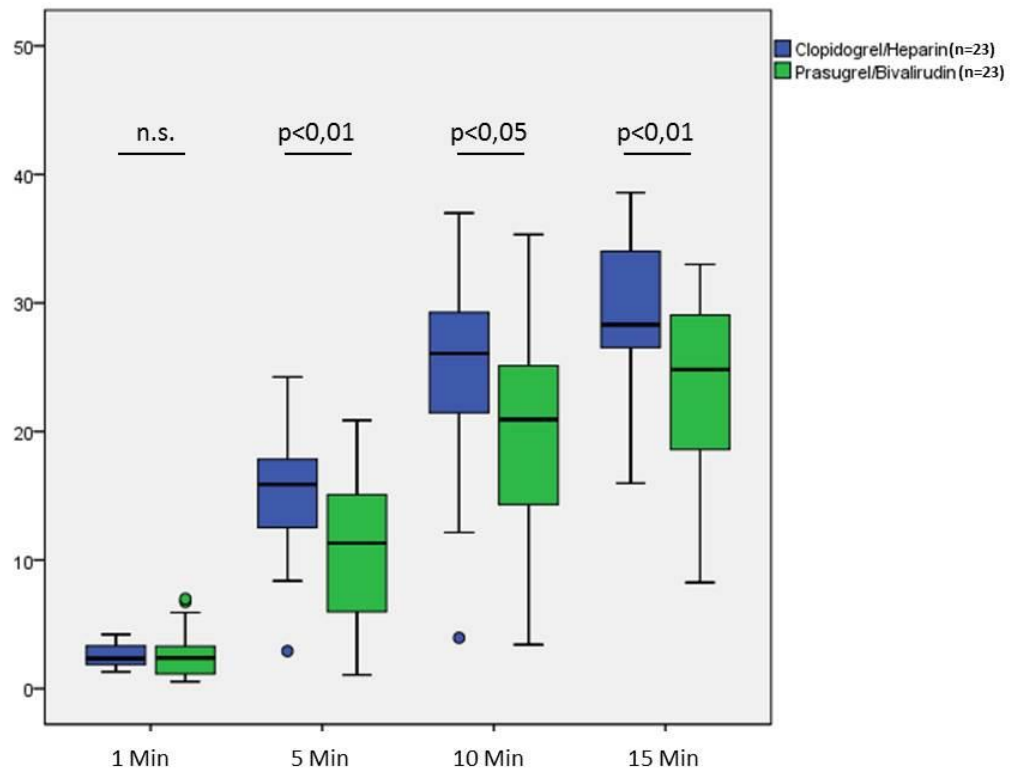


Abbildung 25: Ergebnisse des Flusskammerversuchs nach 72 Stunden.

Auf der y-Achse ist der Anteil der adhärenierten Thrombozyten in der Flusskammer in Prozent angegeben. Auf der x-Achse sind die verschiedenen Zeitpunkte, zu denen die Bilder während des Versuchs aufgenommen wurden, dargestellt.

Nach 72 Stunden bestanden ebenfalls zu den Zeitpunkten 5, 10 und 15 Minuten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen mit niedrigeren Adhäsionswerten in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe.

Tabelle 10: Vergleich der prozentualen Adhäsion innerhalb der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten

Innerhalb der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe veränderte sich die Adhäsion der Thrombozyten an das Kollagen in der Flusskammer nahezu nicht.

	Clopidogrel/Heparin 3h	n	Clopidogrel/Heparin 72h	n	p
1 Min	4,32 ± 3,10	25	2,60 ± 0,95	23	<0,05
5 Min	14,99 ± 4,87	25	15,45 ± 4,91	23	0,670
10 Min	23,77 ± 5,20	25	24,74 ± 7,57	23	0,412
15 Min	30,23 ± 5,81	25	29,38 ± 5,93	23	0,584

Tabelle 11: Vergleich der prozentualen Adhäsion innerhalb der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten

Innerhalb der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe veränderte sich die Adhäsion der Thrombozyten an das Kollagen in der Flusskammer zwischen den beiden Zeitpunkten 3 und 72 Stunden nicht.

	Prasugrel/Bivalirudin 3h	n	Prasugrel/Bivalirudin 72h	n	p
1 Min	2,45 ± 2,21	24	2,64 ± 1,86	23	0,149
5 Min	10,28 ± 5,31	24	10,73 ± 5,65	23	0,372
10 Min	18,18 ± 6,19	24	19,53 ± 7,93	23	0,168
15 Min	24,06 ± 5,57	24	23,59 ± 6,86	23	0,673

3.4 Gerinnungsparameter

Die Gerinnungsparameter PTT und INR wurden drei Stunden nach Aufnahme, sowie nach 72 Stunden erhoben. In der Kontrollgruppe wurden die Werte für PTT und INR jeweils einmal gemessen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Werte für PTT und INR nach 3 Stunden in beiden Studiengruppen hochsignifikant höher ($p < 0,01$). Auch zwischen den beiden Studiengruppen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied für diese Parameter. Die PTT war nach 3 Stunden in der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe deutlich länger als in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe ($p < 0,05$). Die INR war hingegen in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe höher ($p < 0,01$). Nach 72 Stunden konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden. Insgesamt waren in beiden Studiengruppen die Werte nach 72 Stunden hochsignifikant niedriger als nach 3 Stunden ($p < 0,01$). Dieser Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 12 dargestellt und in den Abbildungen 26 und 27 veranschaulicht.

Tabelle 12: Ergebnisse der Gerinnungsparameter PTT und INR

Die PTT ist in Sekunden angegeben, die INR in seiner eigenen Einheit (International Normalized Ratio). Die PTT war in der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe nach 3 Stunden signifikant länger als in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe. Die INR war in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe nach 3 Stunden signifikant höher als in der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe. Nach 72 Stunden waren beide Werte jeweils vergleichbar.

	Zeit	Clopidogrel/ Heparin	n	Prasugrel/ Bivalirudin	n	Kontrollgruppe (n= 20)	p1	p2	p3
PTT	3h	93,76 ± 48,69	26	63,18 ± 22,64	25	29,37 ± 3,06	<0,05	<0,01	<0,01
	72h	29,10 ± 3,01	24	29,45 ± 3,29	24		0,741		
INR	3h	1,10 ± 0,11	26	1,30 ± 0,30	25	1,00 ± 0,06	<0,01	<0,01	<0,01
	72h	1,02 ± 0,10	24	0,99 ± 0,05	24		0,278		

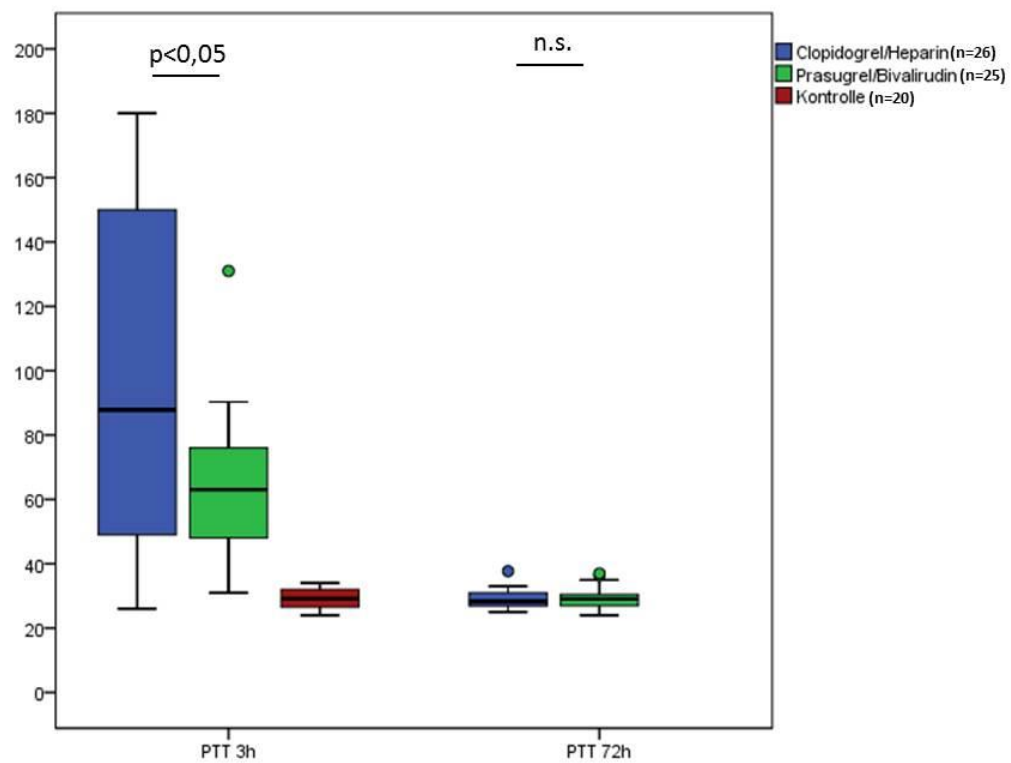


Abbildung 26: Ergebnisse der PTT zu beiden Messzeitpunkten.

Auf der y-Achse ist die PTT in Sekunden angegeben. Auf der x-Achse ist das Ergebnis der Studiengruppen zu beiden Messzeitpunkten nach 3 und 72 Stunden dargestellt. Die PTT war nach 3 Stunden in der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe signifikant verlängert, nach 72 Stunden bestanden keine Unterschiede.

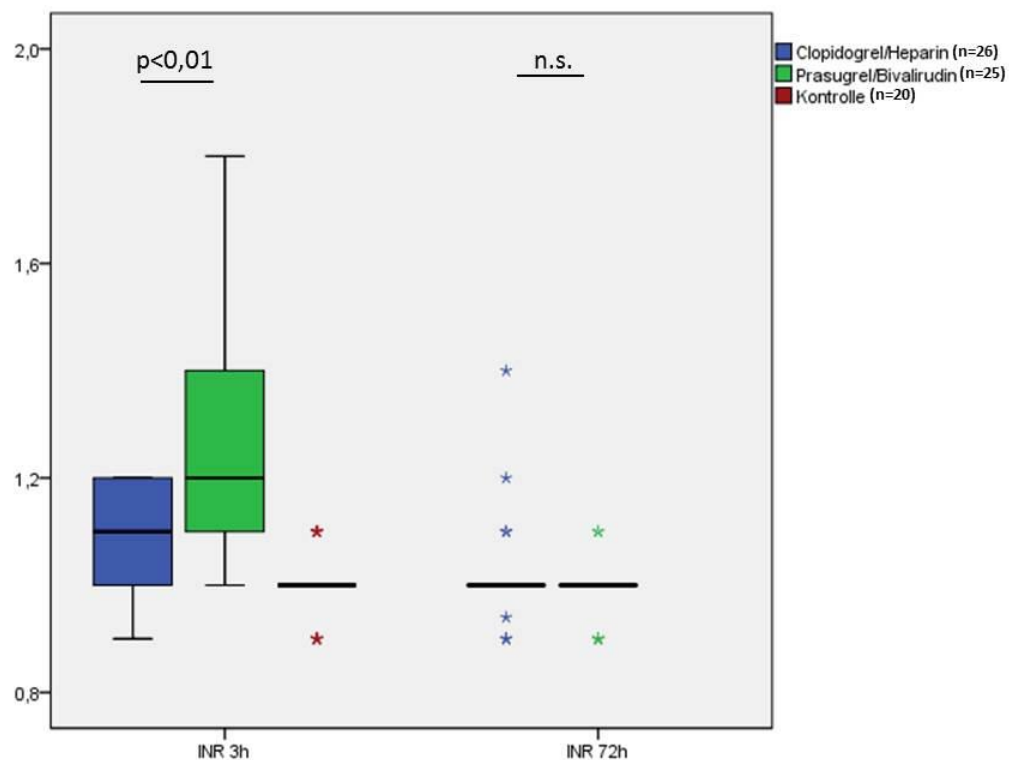


Abbildung 27: Ergebnisse der INR zu beiden Messzeitpunkten.

Auf der y- Achse ist die Einheit der INR angegeben. Auf der x-Achse ist die INR der jeweiligen Studiengruppen zu den beiden Messzeitpunkten nach 3 und 72 Stunden dargestellt. In der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe war die INR nach 3 Stunden signifikant erhöht. Nach 72 Stunden waren beide Werte vergleichbar.

3.5 Thrombelastographie

In der Thrombelastographie wurde die Gerinnselfestigkeit und -stabilität untersucht. Hierbei wurden extrinsische und intrinsische Aktivatoren zur Induktion der Gerinnung verwendet, sowie Substanzen, die den Effekt der Thrombozyten und von Heparin aufhoben. Zur Auswertung dieses Versuchs wurden die Gerinnungszeit (CT= coagulation time), die Gerinnsel-Bildungszeit (CFT= clot formation time) und die maximale Gerinnselfestigkeit (MCF= maximum clot firmness) gemessen. Die Gerinnungszeit war in der

Kontrollgruppe in den Testen der extrinsischen und intrinsischen Aktivierung, sowie im Test mit Heparinase statistisch signifikant kürzer als in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe ($p<0,01$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe bestand in der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe nur in der Gerinnungszeit nach intrinsischer Aktivierung ein statistisch signifikanter Unterschied ($p<0,01$).

Zwischen den beiden Studiengruppen bestand in der CT ein statistisch hochsignifikanter Unterschied nach extrinsischer Aktivierung, sowie nach Zugabe von Heparinase. Die CT war hierbei in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe länger ($p<0,01$). Nach intrinsischer Aktivierung der Gerinnung bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen. Innerhalb der jeweiligen Studiengruppen bestand jedoch ein statistisch hochsignifikanter Unterschied in der Gerinnungszeit (CT) zwischen den beiden Zeitpunkten der Messungen ($p<0,01$). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt. Die Abbildung 28 veranschaulicht die Ergebnisse der Gerinnungszeit (CT) nach 3 Stunden und die Abbildung 29 in der Messung nach 72 Stunden.

Die Gerinnsel-Bildungszeit (CFT) war im Test nach extrinsischer Aktivierung im Vergleich zur Kontrollgruppe in den Studiengruppen signifikant niedriger ($p<0,01$), jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienpopulationen. Die CFT nach intrinsischer Aktivierung, sowie die Messungen nach 72 Stunden waren jeweils vergleichbar. Innerhalb der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe zeigte sich eine statistisch signifikant niedrigere Gerinnsel-Bildungszeit nach 72 Stunden im Vergleich zu der Messung nach 3 Stunden ($p<0,01$). Diese Ergebnisse zeigt die Tabelle 14.

Die Werte für die maximale Gerinnselfestigkeit (MCF) waren 3 Stunden nach Aufnahme der Patienten in allen 3 Gruppen in allen Testansätzen vergleichbar. Lediglich im Fibtem-Test bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe bei einer niedrigeren MCF in der Kontrollgruppe ($p<0,05$). Nach 72 Stunden war die MCF zwischen den beiden Studiengruppen vergleichbar. Die Tabelle 15 stellt diese Ergebnisse dar.

Tabelle 13: Ergebnisse der Gerinnungszeit (CT)

Die Gerinnungszeit (CT) ist in Sekunden angegeben. Darstellung der CT zu den beiden Messzeitpunkten nach 3 und 72 Stunden unter Verwendung verschiedener Aktivatoren (extrinsischer und intrinsischer), sowie im Test mit Heparinase (HEPTM).

p1: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe

p2: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

p3: p-Wert für den Unterschied zwischen der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Zeit	CT (sec.)	Clopidogrel/ Heparin	n	Prasugrel/ Bivalirudin	n	Kontrollgruppe (n= 19)	p1	p2	p3
3h	Extem	65,88 ± 16,17	25	91,79 ± 26,71	24	58,42 ± 5,95	<0,01	0,055	<0,01
	Intem	249,56 ± 99,14	25	278,88 ± 96,96	24	174,00 ± 11,71	0,303	<0,01	<0,01
	Heptem	197,76 ± 43,20	25	275,13 ± 70,97	24	188,89 ± 31,22	<0,01	0,448	<0,01
72h	Extem	59,14 ± 8,62	22	60,13 ± 6,01	24		0,301		
	Intem	175,73 ± 29,85	22	182,42 ± 28,72	24		0,428		
	Heptem	180,50 ± 31,74	22	186,83 ± 30,97	23		0,453		

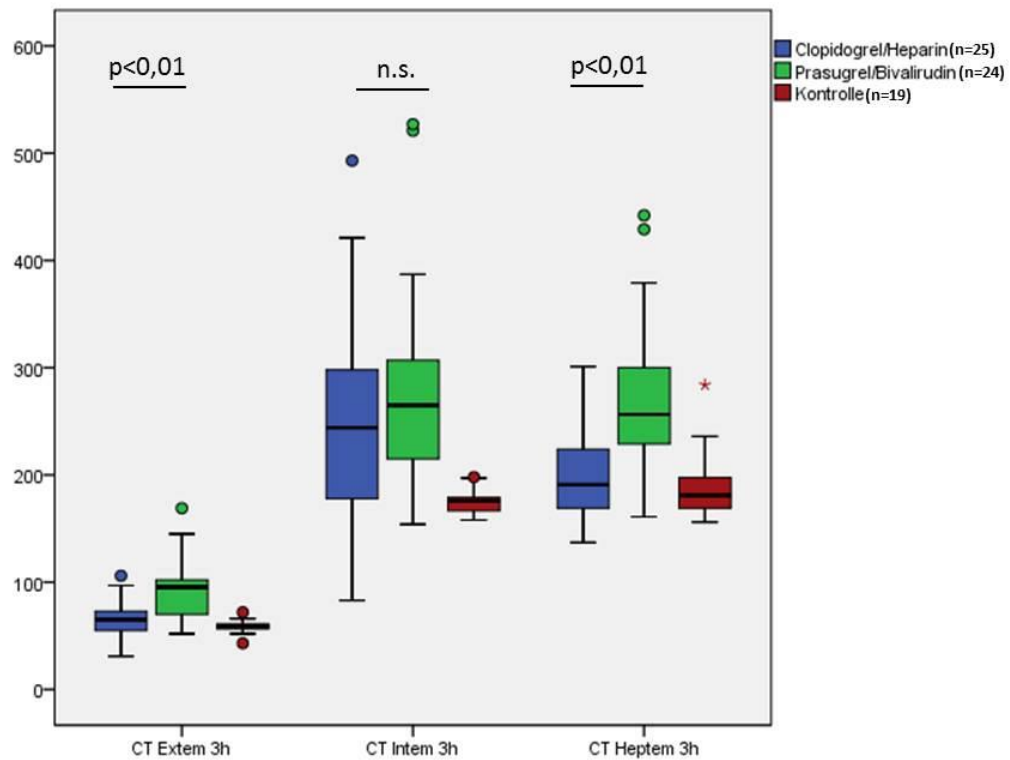


Abbildung 28: Ergebnisse der Gerinnungszeit (CT) nach 3 Stunden.

Auf der y- Achse ist die CT in Sekunden angegeben. Auf der x-Achse sind die Ergebnisse der CT durch Verwendung verschiedener Tests in der Thrombelastographie dargestellt. Zwischen den beiden Studiengruppen bestanden statistisch signifikante Unterschiede im Test mit EXTEM und HEPTM. Die Gerinnungszeit war jeweils in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe verlängert.

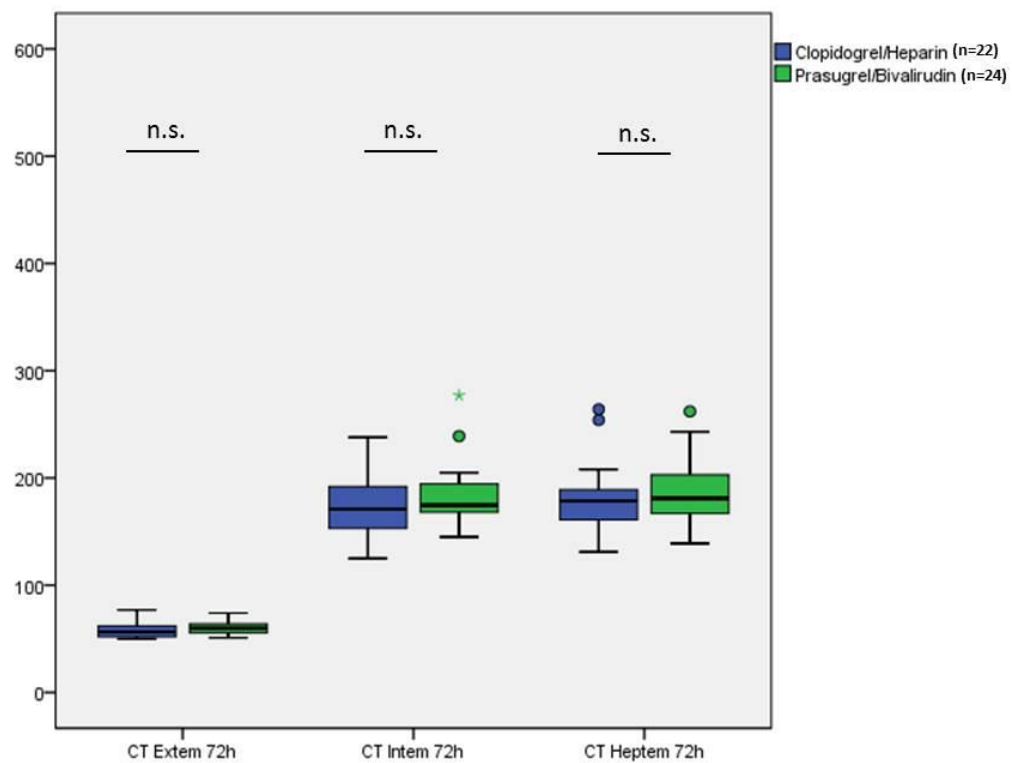


Abbildung 29: Ergebnisse der Gerinnungszeit (CT) nach 72 Stunden.

Auf der y- Achse ist die CT in Sekunden angegeben. Auf der x-Achse sind die Ergebnisse der CT durch Verwendung verschiedener Tests in der Thrombelastographie dargestellt. Zwischen den beiden Studiengruppen bestanden keine Unterschiede.

Tabelle 14: Ergebnisse der Gerinnungszeit (CFT)

Die Gerinnungszeit (CFT) ist in Sekunden angegeben. Zur Induktion der Gerinnung wurden die Tests mit einem extrinsischen und intrinsischen Aktivator durchgeführt.

p1: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe

p2: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

p3: p-Wert für den Unterschied zwischen der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Zeit	CFT (sec.)	Clopidogrel/ Heparin	n	Prasugrel/ Bivalirudin	n	Kontrollgruppe (n= 19)	p1	p2	p3
3h	Extem	90,64 ± 16,84	25	88,33 ± 17,41	24	110,63 ± 22,85	0,303	<0,01	<0,01
	Intem	112,48 ± 104,97	25	83,00 ± 24,75	24	85,42 ± 15,86	0,192		
72h	Extem	82,86 ± 14,69	22	81,38 ± 14,46	24		0,817		
	Intem	73,09 ± 14,70	22	71,88 ± 12,65	24		0,826		

Tabelle 15: Ergebnisse der maximalen Gerinnsselfestigkeit (MCF)

Die Amplitude der maximalen Gerinnsselfestigkeit ist in mm angegeben. Die Tests wurden mit unterschiedlichen Aktivatoren der Gerinnung durchgeführt. Außerdem wurde der Fibtem-Test angewandt, der die Wirkung der Thrombozyten aufhob und somit den Fibrinanteil des Gerinnsels darstellt. Die Differenz aus Extem-Fibtem kann dafür den thrombozytären Anteil des Gerinnsels abschätzen.

p1: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe

p2: p-Wert für den Unterschied zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

p3: p-Wert für den Unterschied zwischen der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Zeit	MCF (mm)	Clopidogrel/ Heparin	n	Prasugrel/ Bivalirudin	n	Kontrollgruppe (n= 19)	p1	p2	p3
3h	Extem	64,92 ± 4,53	25	63,63 ± 4,02	24	62,21 ± 4,87	0,276		
	Intem	59,64 ± 5,79	25	59,92 ± 4,05	24	57,95 ± 4,35	0,415		
	Fibtem	16,76 ± 4,02	25	15,04 ± 4,28	23	14,11 ± 4,52	0,145	<0,05	0,315
	Extem-Fibtem	47,64 ± 3,65	25	48,70 ± 2,85	23	48,78 ± 3,37	0,443		
72h	Extem	67,68 ± 3,88	22	68,58 ± 3,93	24		0,402		
	Intem	63,00 ± 4,40	22	63,83 ± 4,50	24		0,348		
	Fibtem	22,23 ± 6,89	22	20,88 ± 5,84	24		0,619		
	Extem-Fibtem	48,21 ± 6,54	22	48,21 ± 4,30	24		0,167		

4. Diskussion

Die Begleittherapie bei der interventionellen Versorgung des akuten Koronarsyndroms wurde in den letzten Jahren durch zahlreiche Vergleichsstudien optimiert. Ein wesentlicher Bestandteil der aktuellen Therapie des akuten Koronarsyndroms sind thrombozyteninhibierende Substanzen, wie ASS und Thienopyridine, sowie Antikoagulanzen, wie Heparin und Bivalirudin. Eine Kombinationstherapie aus Prasugrel und Bivalirudin könnte in diesem Zusammenhang vorteilhaft sein, da sich die positiven Effekte von Prasugrel (stärker antithrombozytär) und Bivalirudin (weniger Blutungen) ergänzen könnten. Die vorliegende Studie sollte dabei das Augenmerk auf den Effekt von einerseits Clopidogrel und Heparin und andererseits Prasugrel und Bivalirudin auf unterschiedliche Aggregationsmechanismen der Thrombozyten richten.

4.1 Baseline-Charakteristika

Die demographischen Daten der Patienten geben einen Überblick über erhobene Risikofaktoren und die kardiologische Vorgeschichte der Patienten, die die Wirkung der Medikamente beeinflussen könnten. Hinsichtlich der sog. Baseline-Charakteristika bestanden zwischen den beiden Studiengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte ein geringeres Auftreten der Risikofaktoren, war jedoch in Alter und Geschlecht mit den Studiengruppen ebenfalls vergleichbar.

Die im Folgenden beschriebenen Thrombozytenfunktionsversuche und Gerinnungstests wurden 3 und 72 Stunden nach Aufnahme der Patienten durchgeführt. Diese Zeitpunkte wurden gewählt, um einerseits nach 3 Stunden die Wirkung von beiden Medikamenten der jeweiligen Kombination messen zu können, da die Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel bzw. Prasugrel zu diesem Zeitpunkt gerade schon wirken und der Effekt der Antikoagulanzen Heparin bzw. Bivalirudin noch nachweisbar war. Zum Vergleich wurde ein

zweiter Zeitpunkt nach 72 Stunden gewählt, der nur die Wirkung von Clopidogrel bzw. Prasugrel widerspiegelte.

4.2 Thrombozytenfunktionstests

Im Rahmen der BRAVE-4-Substudie wurden zwei Tests zur Analyse der Thrombozytenfunktion durchgeführt, die die Aggregation der Thrombozyten messen. Diese sind einerseits die Licht-Transmissions-Aggregometrie nach Born® und andererseits die Impedanz-Aggregometrie. Die Thrombozytenaggregation nach Born®, auch Licht-Transmissions-Aggregometrie (LTA), stellt den Goldstandard zur Messung der Thrombozytenfunktion dar (Haubelt et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass das Outcome nach einer perkutanen koronaren Intervention durch das Level der Thrombozytenaggregation bestimmt wird, das mit Hilfe der LTA gemessen werden kann (Sibbing et al., 2008b). Die Nachteile dieser Methode sind jedoch zum einen, dass sie klinisch in der Routine nicht praktikabel und zum anderen nicht ausreichend standardisiert ist, sodass viele Faktoren in der Herstellung des PRP und PPP sowie der Reagenzien eine große Varianz in den Ergebnissen liefern können (Haubelt et al., 2005). Die Impedanz-Aggregometrie (Multiplate®) hingegen stellt ein relativ neues Verfahren zur Überwachung einer plättchenhemmenden Therapie dar. Im Vergleich zum Goldstandard, der Thrombozytenaggregation nach Born®, ist sie eine schnellere und ebenso effektive Methode zur Analysierung der Thrombozytenfunktion (Sibbing et al., 2008b; Sibbing et al., 2008a). Sie stellt eine leichte, reproduzierbare und sensitive Methode zur Messung der Thrombozytenaggregation dar (Toth et al., 2006). In einer großen Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten, die schlecht auf Clopidogrel ansprechen und dadurch ein erhöhtes Risiko für eine Stentthrombose haben, durch diese Methode ebenfalls detektiert werden können (Sibbing et al., 2009).

Die Messung der Thrombozytenaggregation nach Gabe von antithrombozytären Substanzen dient der Bestimmung einer möglichen Reaktivität der Thrombozyten auf ihre

Agonisten, die womöglich mit wiederkehrenden thrombotischen Ereignissen assoziiert ist (Gurbel, 2006). In einer Metaanalyse wurde festgestellt, dass eine hohe Thrombozytenreaktivität im Zusammenhang mit einer Clopidogrel- Therapie einen starken Vorhersagewert für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose bei Patienten nach PCI darstellt (Aradi et al., 2010). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass ein hoher Anteil an Patienten mit einem STEMI nur ein inadäquates Level einer Clopidogrel-induzierten Thrombozytenhemmung erreichen und dass diese verminderte Antwort auf Clopidogrel mit einer beeinträchtigten Thrombolyse in der vom Infarkt betroffenen Arterie assoziiert sein könnte (Ferreiro et al., 2013). Daher wurde auf Basis der Messung der Thrombozytenreaktivität der Einsatz einer intensivierten (wiederholte Loading-Dosis oder erhöhte Aufrechterhaltungsdosis) antithrombozytären Therapie untersucht. Eine Metaanalyse ergab dabei, dass eine intensivierte Therapie die kardiovaskuläre Mortalität nach einer PCI senken kann, dieser Erfolg jedoch von dem Risiko einer Stentthrombose bei der Therapie mit der Standarddosis von Clopidogrel abhängig ist (Aradi et al., 2013). Beide Untersuchungsmethoden könnten deshalb zukünftig eine individualisierte antithrombozytäre Therapie ermöglichen.

4.2.1 Aggregometrische Messung nach Born®

In dieser Studie wurde die Thrombozytenaggregation nach Born® zwischen den beiden Studiengruppen und der Kontrollgruppe verglichen. Dabei war die Aggregation in der Kontrollgruppe jeweils statistisch hochsignifikant höher als in den beiden Studiengruppen, was einer fehlenden Hemmung der Thrombozytenaggregation entspricht. Zwischen den beiden Studiengruppen bestand ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer stärkeren Aggregationshemmung in den Tests mit ADP als Aktivator in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe, nicht jedoch im Test mit Kollagen als Stimulator der Aggregation. Diese Unterschiede ergaben sich sowohl in der Messung 3 Stunden nach Aufnahme der Patienten als auch nach 72 Stunden. Dies spricht für eine stärkere Hemmung der Plättchenaggregation durch Prasugrel. Der Effekt von Prasugrel konnte bereits mit Hilfe der

Thrombozytenaggregation nach Born® gemessen werden. In einer prospektiven Studie konnten die pharmakodynamischen Effekte u.a. mittels der LTA dargestellt werden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine höhere Dosis eine schnellere und höhere Plättcheninhibierung bewirkt als eine niedrige Dosis (Tello-Montoliu et al., 2012). Es wurde zudem bereits in mehreren Studien der stärkere plättchenhemmende Effekt von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel dargelegt. In einer Studie mit gesunden Freiwilligen zeigte sich, dass Prasugrel eine schnellere, höhere und weniger variable Hemmung der Thrombozyten bewirkte im Vergleich zur Hochdosis Gabe von Clopidogrel (Payne et al., 2007). In der FEATHER-Studie wurde mittels LTA festgestellt, dass Prasugrel (10 mg bei hohem BMI, 5 mg bei normalem BMI) die maximale Plättchenaggregation und die Plättchenreaktivität stärker senkt als Clopidogrel bei gleichem Blutungsrisiko (Erlinge et al., 2012).

Innerhalb der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe veränderte sich die Aggregationshemmung zwischen den beiden Messzeitpunkten signifikant. Die Hemmung war im Test mit ADP nach 72 Stunden signifikant stärker als nach 3 Stunden. Hingegen in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe war der maximale Effekt bereits nach 3 Stunden erreicht. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass der maximale Effekt von Prasugrel bereits nach 3 Stunden erreicht ist, während der maximale Effekt von Clopidogrel später erreicht wird.

Im Test mit Kollagen war jedoch die Aggregationshemmung in beiden Studiengruppen nach 72 Stunden signifikant schwächer als nach 3 Stunden. Dieses Ergebnis ist im Vergleich zu den anderen Ergebnissen dieser Studie nicht konsistent.

4.2.2 Impedanz-Aggregometrie (Multiplate®)

Im Rahmen der BRAVE-4-Studie wurde die Aggregationshemmung auch mit Hilfe der Impedanz-Aggregometrie in beiden Studiengruppen bestimmt. Dabei wurden die Tests mit verschiedenen Stimulanzien der Aggregation durchgeführt (ADPtest, ASPItest, TRAPtest, COLtest). Der TRAPtest war hierbei in Bezug auf Bivalirudin interessant, da das verwendete TRAP-6 ein potenter Thrombin-Agonist ist und die aktivierende Funktion von Thrombin am

Thrombinrezeptor initiiert. Die Werte in den Studienpopulationen waren jeweils hochsignifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, was für eine Hemmung der Thrombozytenaggregation in den Studiengruppen spricht und die Effektivität der Methode unterstreicht. Zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe bestand jedoch nur im ADPtest ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Messung 3 Stunden nach Aufnahme der Patienten. Da der ADPtest vor allem die Wirkung der ADP-Rezeptor-Inhibitoren beleuchtet, scheint der Unterschied durch die stärkere Inhibition der Thrombozyten durch Prasugrel bedingt zu sein. Da der Unterschied bei der Messung nach 72 Stunden jedoch nicht mehr signifikant ist, sprechen die Ergebnisse dieser Substudie eher für eine schnellere als eine stärkere Wirkung von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel, da die Unterschiede nur nach 3 Stunden und nicht mehr nach 72 Stunden ausgeprägt waren. Dieses Ergebnis ist mit den Erkenntnissen der unterschiedlichen Pharmakokinetik von Clopidogrel und Prasugrel konsistent, da Prasugrel schneller metabolisiert wird (Brandt et al., 2007). Jedoch ist es denkbar, dass durch eine Erhöhung der Fallzahl auch nach 72 Stunden ein signifikanter Unterschied messbar wäre. Außerdem könnte auch ein additiver Effekt von Bivalirudin in der Messung nach 3 Stunden möglich sein, der zu einem signifikanten Unterschied nach 3, jedoch nicht nach 72 Stunden führte. In diesem Zusammenhang konnte in einer Studie, die den Einfluss von Bivalirudin und UFH auf die Thrombozytenaggregation während einer PCI bei Patienten, die mit Clopidogrel vorbehandelt waren, untersuchte, eine weitere Inhibition der Thrombozytenaggregation durch Bivalirudin im ADPtest der Multiplate®-Aggregometrie nachgewiesen werden (Sibbing et al., 2008a). Durch die retrospektive Analyse der erweiterten Daten der klinischen Studie bestätigte sich im ADPtest nach 3 Stunden das Ergebnis der Substudie. Hinzu kam ein signifikanter Unterschied im ASPItest bei niedrigeren Aggregationswerten in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe. In den Tests der Substudie mit ASPI, TRAP und COL zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen, jedoch im ASPI- und TRAPtest ein Trend zu niedrigeren Werten in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe. Sowohl im ASPItest als auch im COLtest wird letztendlich über verschiedene Mechanismen durch die Zykllooxygenase Thromboxan A₂ gebildet, das einen potenten Thrombozytenaktivator darstellt. Da beide Studienpopulationen ASS erhielten, das die

Zyklooxygenase hemmt, scheint sich hieraus zu erklären, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden. Im TRAPtest wurde über TRAP-6 direkt der Thrombin-Rezeptor stimuliert. Daher war dieser Test besonders interessant, um möglicherweise die Bivalirudin-Wirkung direkt zu untersuchen. Hier waren jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen nachweisbar. Der Vergleich innerhalb der jeweiligen Studiengruppen zeigte jedoch im Test mit ADP sowie Kollagen eine signifikante Abnahme der Aggregationswerte zwischen den Messzeitpunkten, die dafür spricht, dass der jeweilige maximale Effekt von Clopidogrel bzw. Prasugrel nach 3 Stunden noch nicht erreicht war.

In der Vergangenheit konnte in mehreren Studien, wie bereits für Clopidogrel, nachgewiesen werden, dass sich mittels der Impedanz-Aggregometrie die Plättchenreaktivität nach Gabe von Prasugrel untersuchen lässt. Hierbei wurde ebenfalls die stärkere Thrombozytenhemmung durch Prasugrel festgestellt, da Prasugrel beispielsweise die hohe Plättchenreaktivität im Rahmen einer Clopidogrel-Therapie aufheben kann und von einer Vorbehandlung mit Clopidogrel unabhängig wirkt (Nehrenberg et al., 2012; Bernlochner et al., 2013a). In einer weiteren Studie bestand eine längere Regenerationszeit der Thrombozytenfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die mit Prasugrel behandelt wurden, da Prasugrel die Thrombozyten nach einer Loading-Dosis stärker hemmt als Clopidogrel (Bernlochner et al., 2013b).

Im Rahmen der Brave-4-Substudie lässt sich daher bestätigen, dass in der Multiplate®-Analyse und in der LTA vergleichbare Werte für eine Testung der Aggregation mit ADP als Stimulator erreicht werden können. Mit Kollagen als Stimulus konnten jedoch keine konsistenten Ergebnisse erzielt werden, da in der LTA die Werte der Aggregationshemmung nach 72 Stunden anstiegen und in der Multiplate®-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen bestanden. Durch beide Methoden konnte eine sich daraus ergebende stärkere Hemmung der Thrombozyten in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe gezeigt werden. Die Ergebnisse der Impedanz-Aggregometrie lassen dabei zusätzlich eine schnellere Wirkung von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel vermuten.

4.3 Thrombozytenadhäsion an Kollagen unter Fluss

Während die zuvor beschriebenen Versuche das Augenmerk auf die Thrombozytenaggregation richteten, wurde in diesem Versuch die Adhäsion der Thrombozyten an Kollagen in einer Flusskammer untersucht. Dieser Versuchsansatz wurde gewählt, weil die Thrombozytenadhäsion eine besonders wichtige Rolle beim akuten Myokardinfarkt zu spielen scheint (Schonberger et al., 2012). Hierbei soll der Effekt der beiden Medikamentenkombinationen auf die Thrombozyten näher erforscht werden, um die Mechanismen der unterschiedlich starken Hemmung der Thrombozyten weiterführend zu erörtern. Diese Methode stellt einen besonders interessanten Aspekt bei den Versuchen dar, da durch sie am ehesten physiologische Verhältnisse in einem Blutgefäß und die darin stattfindenden Prozesse dargestellt werden können. Sie bietet die einzigartige Möglichkeit Zell-zu-Zell und Zell-zu-Oberfläche Interaktionen zu analysieren (Schulz et al., 2009). Die in dieser Studie verwendete ibidi®-Flusskammer zeigte bereits im Rahmen anderer Studien ihr Potenzial zur Charakterisierung von Zellinteraktionen im Gefäßmodell (Schulz et al., 2009). Diese Methode ist jedoch im Gegensatz zu den anderen verwendeten Methoden nicht für den klinischen Gebrauch etabliert. Dies ist zum einen durch den Versuchsaufbau und zum anderen die Versuchsauswertung mittels eines spezifischen Computerprogramms bedingt. Die Auswertung der Bilder, die die adhärenzten Thrombozyten am Kollagen zeigten, erfolgte nicht automatisch, sondern durch individuelle Markierung der adhärenzten Thrombozyten. Dabei erkannte das Programm unterschiedliche Grauwertschwellen, wodurch die heller erscheinenden Thrombozytenareale sich vom Hintergrund abhoben. Eine Unterscheidung zwischen adhärenzenden und aggregierten Thrombozyten war jedoch nicht möglich. Durch eine verblindete Auswertung nach Abschluss aller Versuche wurde eine valide Auswertung sichergestellt.

In diesem Versuch ergaben sich konsistente Ergebnisse im Vergleich zu den bisher beschriebenen Versuchen. Die Fläche der adhärenzten Thrombozyten war in den beiden Studiengruppen statistisch hochsignifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Dies zeigt, dass durch diese Methode die Hemmung der Thrombozyten durch die Studienmedikation effektiv dargestellt werden kann. Zwischen den beiden Studiengruppen bestand ebenfalls

ein statistisch signifikanter Unterschied zu beiden Zeitpunkten (3 und 72 Stunden). Der prozentuale Anteil der adhärenierten Thrombozyten war dabei in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe niedriger als in der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe. Der Vergleich zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten innerhalb der jeweiligen Studiengruppen zeigte insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der Effekt von Clopidogrel bzw. Prasugrel scheint also in diesem Zusammenhang wesentlich zu sein, da die Unterschiede zu beiden Studienzeitpunkten zu vermerken waren und die Antikoagulanzen Heparin und Bivalirudin nur zum ersten Messzeitpunkt nach 3 Stunden nachweisbar waren. Ein Erklärungsansatz für diese Ergebnisse könnte in der Bedeutung der „shear rate“ für die Wirksamkeit verschiedener Antikoagulanzen liegen. In der Literatur wurde beschrieben, dass Antikoagulanzen wie Heparin oder selektive Thrombininhibitoren einen scher-abhängigen Effekt haben. Dieser Effekt wurde ebenso für Aspirin beschrieben, im Sinne einer stärkeren Wirkung bei hohen Scherraten. Im Gegensatz dazu ist jedoch die Wirkung von ADP-Rezeptor-Inhibitoren, wie Clopidogrel und Prasugrel, sowie Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten von der Scherrate in einem Gefäß unabhängig (Hanson und Sakariassen, 1998). Bei sehr hohen Scherraten (bis zu 40.000/s), wie sie in Gefäßen mit Stenosen vorherrschen, verliert Aspirin jedoch seinen antithrombotischen Effekt, während ADP-Rezeptorantagonisten noch die Thrombusbildung hemmen können (Sakariassen et al., 2001). In Studien mit Flusskammern wurde gezeigt, dass die Thrombusbildung an Kollagen bei niedrigen Scherraten (650/s) teilweise von Thrombin abhängig, bei hohen Scherraten (wie in diesem Modell vorherrschend) jedoch Thrombin-unabhängig ist und dieses erst nach der initialen Thrombusbildung durch Thrombozyten eine wesentliche Rolle spielt (Fressinaud et al., 1992; Gast et al., 1994; Orvim et al., 1995). Daher könnten Heparine und direkte Thrombininhibitoren in diesem Modell keinen Effekt auf die Thrombusbildung haben. In der Vergangenheit wurde bereits der Effekt von Clopidogrel im Rahmen von Experimenten mit Flusskammern untersucht. Hierbei zeigte sich eine von der Scherrate unabhängige reduzierte Thrombusbildung bei Einnahme von Clopidogrel (Roald et al., 1994). Dies könnte daran liegen, dass Thromben an Kollagenoberflächen hauptsächlich aus Thrombozyten bestehen (Diquelou et al., 1994). Bei steigenden Scherraten verstärkt sich die Thrombozytenadhäsion an einer Gefäßwand und somit die Thrombusbildung. Dieser

Effekt ist bei einer Scherrate von bis zu 1800/s zu verzeichnen (Sakariassen et al., 2001). In dieser Studie wurde eine Scherrate von 1760/s verwendet. Dadurch könnte die Wirksamkeit von Clopidogrel bzw. Prasugrel erklärt werden, da sie an Thrombozytenrezeptoren wirken. Dieser Effekt wurde auch in einer aktuellen Studie mit Patienten, die eine duale antithrombozytäre Therapie erhielten, dargestellt. Hier wurde jedoch die Thrombusbildung mittels Veränderungen im Flussdruck und nicht über die Thrombusfläche gemessen (Hosokawa et al., 2013). Bei Scherraten, wie sie in Koronargefäßen herrschen, scheint ein thrombozytenhemmender Mechanismus stärker auf die Adhäsion zu wirken als antikoagulatorische Substanzen. Dieser scheint auch dosisabhängig zu sein, da das stärker antithrombozytär wirkende Prasugrel in diesem Versuchsansatz auch einen stärkeren Effekt zeigte.

4.4 Gerinnungsparameter

Die erhobenen Gerinnungsparameter PTT und INR werden standardmäßig zur Überwachung der Gerinnung bei Patienten mit einer klassischen Antikoagulationstherapie bestimmt. In den Studiengruppen zeigte sich 3 Stunden nach ihrer Aufnahme eine zu erwartende Erhöhung der PTT durch Heparin bzw. Bivalirudin. Es wurde bereits gezeigt, dass Heparin dabei eine Erhöhung der PTT bis >150 Sekunden bewirken kann. Auch Bivalirudin erhöht die partielle Thrombinzeit, jedoch in geringerem Maße als Heparin (White und Chew, 2002). Die INR wird von Heparin nur geringfügig angehoben, für Bivalirudin hingegen treten erhöhte INR- Werte auf (Warkentin et al., 2005). Diese Befunde spiegeln sich jeweils auch in den Ergebnissen dieser Studie wider. Da die antikoagulierenden Substanzen Heparin und Bivalirudin nach der perkutanen koronaren Intervention abgesetzt wurden, war ihre Wirkung zum Zeitpunkt der zweiten Messung nach 72 Stunden aufgehoben. Daher wurden in dieser Messung für beide Studiengruppen Normwerte erzielt und die Werte waren statistisch signifikant niedriger als zum Zeitpunkt der ersten Messung. Die Ergebnisse der Gerinnungstests zeigen insbesondere, dass der

3 Stunden-Zeitpunkt richtig gewählt wurde, um den Effekt der jeweiligen Kombinationstherapie unterscheiden zu können.

4.5 Thrombelastographie

Die Thrombelastographie stellt eine Methode zur Gesamtdarstellung der Gerinnung dar. In dieser Methode werden sowohl die Gerinnungsbildung, als auch dessen Festigkeit und Stabilität untersucht. Die Methode wurde bei dieser Studie eingesetzt, da sowohl der Mechanismus der Thrombusinitiation als auch der Thrombusstabilisierung dargestellt werden. Während Aggregationstests meist isoliert die Thrombozytenfunktion messen, wird durch die Thrombelastographie die Gerinnung in ihrem Gesamtkontext dargestellt (Hobson et al., 2006). Nachteile dieser Methode sind der ausgedehnte Referenzbereich durch die große Variabilität von Faktoren, die das Gerinnungssystem beeinflussen. Dadurch entstehen Schwierigkeiten bei der Validierung und Standardisierung der Thrombelastographie (Hobson et al., 2006). Des Weiteren spiegelt die Gerinnungsbestimmung mittels Thrombelastographie nur eingeschränkt die physiologische Situation wider, da der scherabhängige Fluss nicht berücksichtigt wird.

Die mit dieser Methode gemessene Gerinnungszeit (CT) mit einem extrinsischen Aktivator korreliert weitestgehend mit dem Gerinnungsparameter INR, die mit einem intrinsischen Aktivator mit der PTT. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass in der Thrombelastographie mit anderen Aktivatoren und Aktivatorkonzentrationen gearbeitet wird und die Messungen in Vollblut und nicht in Plasma, wie bei der klassischen Gerinnungsanalytik, erfolgen (Lang und von Depka, 2006). In dieser Studie ergaben sich zwischen den beiden Studiengruppen nur statistisch signifikante Unterschiede in den Tests nach 3 Stunden in der Gerinnungszeit nach Zugabe eines extrinsischen Aktivators, sowie nach Zugabe von Heparinase. Die CT war hierbei in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe länger. Da die INR durch Prasugrel-/Bivalirudin stärker angehoben wird als durch Clopidogrel-/Heparin scheint plausibel, dass auch in diesem Versuch die Gerinnungszeit nach Zugabe eines extrinsischen Aktivators in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe länger war.

Da nur in der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe die Heparinase den Effekt von Heparin aufheben konnte, verkürzte sich in dieser Gruppe die Gerinnungszeit wieder auf Normwerte, während sie in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe, wo die Heparinase keine Wirkung zeigte, verlängert blieb. Innerhalb der jeweiligen Studiengruppen bestanden statistisch signifikante Unterschiede in der Gerinnungszeit zwischen den beiden Messzeitpunkten (3 und 72 Stunden). Dies lässt sich, entsprechend INR und PTT, auf die Wirkung von Heparin bzw. Bivalirudin zurückführen, da diese nur in der Messung nach 3 Stunden im Blut nachweisbar waren. Die maximale Gerinnselfestigkeit war zu beiden Zeitpunkten zwischen den beiden Studiengruppen vergleichbar.

Die Thrombelastographie ist in diesem Zusammenhang weiterhin eine interessante Methode zur Aufdeckung eventueller Veränderungen in der Gerinnselfestigkeit und -stabilität durch die verwendeten Medikamente. Frühere Studien zeigten keine Veränderungen in der Gerinnselfestigkeit bei Clopidogrel. Eine hohe Dosis von GPIIb-IIIa-Antagonisten kann hingegen zu einer Reduktion der MCF führen. Im Rahmen dieser Studie wurde festgestellt, dass diese Methode die Wirkung von ADP-Rezeptor-Antagonisten, wie Clopidogrel und Prasugrel, nicht abbildet. Dies könnte dadurch erklärt sein, dass durch Zugabe eines Aktivators die primäre Hämostase und dadurch der Schritt der Thrombozytenaggregation nicht adäquat erfasst wird (Lang und von Depka, 2006). Dennoch ist es eine wichtige Erkenntnis, dass durch die bisher nicht untersuchten Medikamente Prasugrel und Bivalirudin keine Veränderungen in der Gerinnselfestigkeit aufzutreten scheinen.

5. Zusammenfassung

Die BRAVE-4-Studie verglich bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt die Kombination aus einerseits Clopidogrel und Heparin mit den andererseits neueren Medikamenten Prasugrel und Bivalirudin. Hierbei sollte im Rahmen der klinischen Studie das Outcome der Patienten verglichen werden in Bezug auf Tod, rezidivierendem Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose und größeren Blutungen. Ein Follow-Up zur Bestimmung der ischämischen- und Blutungskomplikationen wurde nach 30 Tagen durchgeführt. In der hier beschriebenen Substudie wurde die antithrombozytäre und antikoagulierende Effektivität der jeweiligen Medikamentenkombination untersucht. Es war in diesem Zusammenhang besonders interessant, ob eine Kombinationstherapie aus Prasugrel und Bivalirudin vorteilhaft sein könnte, um die positiven Effekte von Prasugrel (stärker antithrombozytär) und Bivalirudin (weniger Blutungen) zu kombinieren. Die vorliegende Studie hat dabei das Augenmerk auf den Effekt von einerseits Clopidogrel und Heparin und andererseits Prasugrel und Bivalirudin auf unterschiedliche Aggregationsmechanismen der Thrombozyten gerichtet.

In der BRAVE-4-Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im klinischen Outcome der beiden Studiengruppen festgestellt werden. Weder ischämische Komplikationen noch größere Blutungen traten in der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe statistisch signifikant seltener auf als in der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe. Bei der Interpretation der Ergebnisse der klinischen Studie muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Studie aufgrund langsamer Patientenrekrutierung vorzeitig beendet wurde und somit weniger Aussagekraft erhält (Schulz et al., 2014).

Die Ergebnisse der BRAVE-4-Substudie können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- a) Die jeweils hochsignifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe unterstreichen die Effektivität von sowohl Clopidogrel-/Heparin, als auch Prasugrel-/Bivalirudin zur Hemmung der Thrombozytenaggregation bzw. der Gerinnungskaskade.

b) Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen der Clopidogrel-/Heparin-Gruppe und der Prasugrel-/Bivalirudin-Gruppe in den Thrombozytenfunktionstests. In der aggregometrischen Methode nach Born® waren die Unterschiede zu beiden Messzeitpunkten nach 3 und 72 Stunden ausgeprägt, in der Impedanz-Aggregometrie (Multiplate®) nur nach 3 Stunden. Die Unterschiede weisen im Hinblick auf die Pharmakokinetik auf eine schnellere und stärkere Wirksamkeit von Prasugrel hin.

c) Im Flusskammerversuch zur Thrombozytenadhäsion an Kollagen bestanden ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen zu beiden Zeitpunkten. In diesem Versuch spiegelten sich am ehesten die physiologischen Verhältnisse im Gefäßsystem wider. Die Medikamentenkombination aus Prasugrel und Bivalirudin scheint die Thrombozytenadhäsion in diesem Zusammenhang zu beiden Zeitpunkten stärker zu hemmen als Clopidogrel und Heparin. Daher wurde in diesem Versuch eher die Wirkung von Prasugrel-/Clopidogrel abgebildet. Dies könnte wiederum daran liegen, dass die Thrombozytenadhäsion an Kollagen von der Scherrate abhängig ist und Prasugrel stärker antithrombozytär wirksam ist.

d) Die Gerinnungsparameter INR und PTT, sowie die Gerinnungszeit in der Thrombelastographie waren durch die Effekte von Heparin bzw. Bivalirudin erhöht bzw. verlängert. Die INR wird dabei von Bivalirudin und die PTT von Heparin stärker beeinflusst. Die Unterschiede waren jeweils nur zum Messzeitpunkt nach 3 Stunden signifikant.

Somit scheint zusammenfassend eine Therapie aus Prasugrel und Bivalirudin eine stärkere Wirksamkeit als eine Kombination aus Clopidogrel und Heparin zu haben. Diese Ergebnisse korrelieren jedoch nicht mit dem Outcome der klinischen Studie. Es ist jedoch denkbar, dass sich die stärkere Wirksamkeit von Prasugrel-/Bivalirudin durch eine Erhöhung der Fallzahl auch klinisch bemerkbar machen könnte.

6. Literaturverzeichnis

- Abramson, D. C., Abouleish, E. I., Pivalizza, E. G., Luehr, S. L., Myers, T., und Phillips, M. D.** Heparinase-guided thrombelastography in an anticoagulated parturient. *Br J Anaesth.* 77 (1996) 556-558
- Aktories K., Förstermann U., Hofmann F., Starke K.** Physiologie und Pathophysiologie des Hämostase- und Fibrinolysesystems. In "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie", F.U. Aktories K., Hofmann F., Starke K. (Hrsg.), Elsevier Urban&Fischer Verlag, München, 2005a, 9. Auflage, 526-527
- Aktories K., Förstermann U., Hofmann F., Starke K.** Thienopyridine. In "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie", F.U. Aktories K., Hofmann F., Starke K. (Hrsg.), Elsevier Urban&Fischer, München, 2005b, 9. Auflage, 542
- Alderman, E. L., Corley, S. D., Fisher, L. D., Chaitman, B. R., Faxon, D. P., Foster, E. D., Killip, T., Sosa, J. A., und Bourassa, M. G.** Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol.* 22 (1993) 1141-1154
- Alexopoulos, D., Xanthopoulou, I., Gkizas, V., Kassimis, G., Theodoropoulos, K. C., Makris, G., Koutsogiannis, N., Damelou, A., Tsigkas, G., Davlourous, P., und Hahalis, G.** Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 5 (2012) 797-804
- Alig, L., Edenhofer, A., Hadvary, P., Hurzeler, M., Knopp, D., Muller, M., Steiner, B., Trzeciak, A., und Weller, T.** Low molecular weight, non-peptide fibrinogen receptor antagonists. *J Med Chem.* 35 (1992) 4393-4407
- Amento, E. P., Ehsani, N., Palmer, H., und Libby, P.** Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb.* 11 (1991) 1223-1230
- Andre, P., Prasad, K. S., Denis, C. V., He, M., Papalia, J. M., Hynes, R. O., Phillips, D. R., und Wagner, D. D.** CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin--dependent mechanism. *Nat Med.* 8 (2002) 247-252
- Angelillo-Scherrer, A., de Frutos, P., Aparicio, C., Melis, E., Savi, P., Lupu, F., Arnout, J., Dewerchin, M., Hoylaerts, M., Herbert, J., Collen, D., Dahlback, B., und Carmeliet, P.** Deficiency or inhibition of Gas6 causes platelet dysfunction and protects mice against thrombosis. *Nat Med.* 7 (2001) 215-221
- Antithrombotic Trialists, Collaboration** Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 324 (2002) 71-86
- Antman, E., Selwyn, A.P., Loscalzo, J.** Ischämische Herzkrankheit. In "Harrisons Innere Medizin", S.N. Dietel M, Zeitz M (Hrsg.), McGraw-Hill ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2012, 18. Auflage, 2141-2158

- Aradi, D., Komocsi, A., Vorobcsuk, A., Rideg, O., Tokes-Fuzesi, M., Magyarlaki, T., Horvath, I. G., und Serebruany, V. L.** Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 160 (2010) 543-551
- Aradi, D., Komocsi, A., Price, M. J., Cuisset, T., Ari, H., Hazarbasanov, D., Trenk, D., Sibbing, D., Valgimigli, M., Bonello, L., und Tailored Antiplatelet Treatment Study, Collaboration** Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 167 (2013) 2140-2148
- Aversano, T., Aversano, L. T., Passamani, E., Knatterud, G. L., Terrin, M. L., Williams, D. O., Forman, S. A., und Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research, Team** Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 287 (2002) 1943-1951
- Badger, N. O., Butler, K., und Hallman, L. C.** Excessive anticoagulation and anaphylactic reaction after rechallenge with lepirudin in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy.* 24 (2004) 1800-1803
- Bartholomew, B. A., Harjai, K. J., Dukkipati, S., Boura, J. A., Yerkey, M. W., Glazier, S., Grines, C. L., und O'Neill, W. W.** Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol.* 93 (2004) 1515-1519
- Bates, S. M., und Weitz, J. I.** Direct thrombin inhibitors for treatment of arterial thrombosis: potential differences between bivalirudin and hirudin. *Am J Cardiol.* 82 (1998) 12P-18P
- Bernlochner, I., Mayer, K., Morath, T., Orban, M., Schulz, S., Schomig, A., Braun, S., Kastrati, A., und Sibbing, D.** Antiplatelet efficacy of prasugrel in patients with high on-clopidogrel treatment platelet reactivity and a history of coronary stenting. *Thromb Haemost.* 109 (2013a) 517-524
- Bernlochner, I., Morath, T., Brown, P. B., Zhou, C., Baker, B. A., Gupta, N., Jakubowski, J. A., Winters, K. J., Schomig, A., Kastrati, A., und Sibbing, D.** A prospective randomized trial comparing the recovery of platelet function after loading dose administration of prasugrel or clopidogrel. *Platelets.* 24 (2013b) 15-25
- Bertrand, M. E., Rupprecht, H. J., Urban, P., Gershlick, A. H., und Investigators, Classics** Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation.* 102 (2000) 624-629
- Bertrand, O. F., Jolly, S. S., Rao, S. V., Patel, T., Belle, L., Bernat, I., Parodi, G., Costerousse, O., und Mann, T.** Meta-analysis comparing bivalirudin versus heparin monotherapy on ischemic and bleeding outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 110 (2012) 599-606
- Bittl, J. A., Chaitman, B. R., Feit, F., Kimball, W., und Topol, E. J.** Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J.* 142 (2001) 952-959

- Bittl, J. A., Strony, J., Brinker, J. A., Ahmed, W. H., Meckel, C. R., Chaitman, B. R., Maraganore, J., Deutsch, E., und Adelman, B.** Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. *N Engl J Med.* 333 (1995) 764-769
- Boersma, E., Harrington, R. A., Moliterno, D. J., White, H., Theroux, P., Van de Werf, F., de Torbal, A., Armstrong, P. W., Wallentin, L. C., Wilcox, R. G., Simes, J., Califf, R. M., Topol, E. J., und Simoons, M. L.** Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 359 (2002) 189-198
- Boeynaems, J. M., Communi, D., Savi, P., und Herbert, J. M.** P2Y receptors: in the middle of the road. *Trends Pharmacol Sci.* 21 (2000) 1-3
- Borissoff, J. I., Spronk, H. M., und ten Cate, H.** The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med.* 364 (2011) 1746-1760
- Brandt, J. T., Payne, C. D., Wiviott, S. D., Weerakkody, G., Farid, N. A., Small, D. S., Jakubowski, J. A., Naganuma, H., und Winters, K. J.** A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J.* 153 (2007) 66 e69-16
- Brass, L. F., Zhu, L., und Stalker, T. J.** Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. *J Clin Invest.* 115 (2005) 3385-3392
- Bundesamt, Statistisches** (2012) Gesundheit- Todesursachen Deutschland Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Stand: 30.04.2013
- Burgess, J. K., Hotchkiss, K. A., Suter, C., Dudman, N. P., Szollosi, J., Chesterman, C. N., Chong, B. H., und Hogg, P. J.** Physical proximity and functional association of glycoprotein 1b α and protein-disulfide isomerase on the platelet plasma membrane. *J Biol Chem.* 275 (2000) 9758-9766
- Calatzis, A., Fritsche, P., Kling, M. et al.** A new technique for fast and specific intraoperative coagulation monitoring. *Eur Surg Res.* 28 (Suppl I) (1996) 47-48
- Campbell, C. L., Smyth, S., Montalescot, G., und Steinhubl, S. R.** Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA.* 297 (2007) 2018-2024
- Cannon, C. P., Braunwald, E.** Instabile Angina pectoris und Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt In "Harrisons Innere Medizin", S.N. Dietel M., Zeitz M. (Hrsg.), McGraw-Hill ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2012, 18. Auflage, 2159-2175
- Cardinal, D. C., und Flower, R. J.** The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods.* 3 (1980) 135-158
- Cattaneo, M., Akkawat, B., Lecchi, A., Cimminiello, C., Capitanio, A. M., und Mannucci, P. M.** Ticlopidine selectively inhibits human platelet responses to adenosine diphosphate. *Thromb Haemost.* 66 (1991) 694-699
- Chen, V. M., und Hogg, P. J.** Allosteric disulfide bonds in thrombosis and thrombolysis. *J Thromb Haemost.* 4 (2006) 2533-2541
- Choussat, R., Montalescot, G., Collet, J. P., Vicaut, E., Ankri, A., Gallois, V., Drobinski, G., Sotirov, I., und Thomas, D.** A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 40 (2002) 1943-1950

- Cohen, M., Demers, C., Gurfinkel, E. P., Turpie, A. G., Fromell, G. J., Goodman, S., Langer, A., Califf, R. M., Fox, K. A., Premmureur, J.,und Bigonzi, F.** A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med.* 337 (1997) 447-452
- Coller, B. S.** Blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation.* 92 (1995) 2373-2380
- Committee, Caprie Steering** A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 348 (1996) 1329-1339
- Dai, G., Kaazempur-Mofrad, M. R., Natarajan, S., Zhang, Y., Vaughn, S., Blackman, B. R., Kamm, R. D., Garcia-Cardena, G.,und Gimbrone, M. A., Jr.** Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101 (2004) 14871-14876
- Davi, G.,und Patrono, C.** Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 357 (2007) 2482-2494
- Davies, M. J.** The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* 83 (2000) 361-366
- Davies, M. J.,und Thomas, A. C.** Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J.* 53 (1985) 363-373
- Denis, M. M., Tolley, N. D., Bunting, M., Schwartz, H., Jiang, H., Lindemann, S., Yost, C. C., Rubner, F. J., Albertine, K. H., Swoboda, K. J., Fratto, C. M., Tolley, E., Kraiss, L. W., McIntyre, T. M., Zimmerman, G. A.,und Weyrich, A. S.** Escaping the nuclear confines: signal-dependent pre-mRNA splicing in anucleate platelets. *Cell.* 122 (2005) 379-391
- DeWitt, D. L.,und Smith, W. L.** Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 85 (1988) 1412-1416
- Di Nisio, M., Middeldorp, S.,und Buller, H. R.** Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med.* 353 (2005) 1028-1040
- Diquelou, A., Lemozy, S., Dupouy, D., Boneu, B., Sakariassen, K.,und Cadroy, Y.** Effect of blood flow on thrombin generation is dependent on the nature of the thrombogenic surface. *Blood.* 84 (1994) 2206-2213
- Dixon, D. A., Tolley, N. D., Bemis-Standoli, K., Martinez, M. L., Weyrich, A. S., Morrow, J. D., Prescott, S. M.,und Zimmerman, G. A.** Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling. *J Clin Invest.* 116 (2006) 2727-2738
- Dubois, C., Panicot-Dubois, L., Merrill-Skoloff, G., Furie, B.,und Furie, B. C.** Glycoprotein VI-dependent and -independent pathways of thrombus formation in vivo. *Blood.* 107 (2006) 3902-3906
- Dubois, C., Panicot-Dubois, L., Gainor, J. F., Furie, B. C.,und Furie, B.** Thrombin-initiated platelet activation in vivo is vWF independent during thrombus formation in a laser injury model. *J Clin Invest.* 117 (2007) 953-960

- Edfeldt, K., Swedenborg, J., Hansson, G. K., und Yan, Z. Q.** Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation*. 105 (2002) 1158-1161
- Eriksson, E. E., Xie, X., Werr, J., Thoren, P., und Lindbom, L.** Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *J Exp Med*. 194 (2001) 205-218
- Erlinge, D., Ten Berg, J., Foley, D., Angiolillo, D. J., Wagner, H., Brown, P. B., Zhou, C., Luo, J., Jakubowski, J. A., Moser, B., Small, D. S., Bergmeijer, T., James, S., und Winters, K. J.** Reduction in platelet reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients: results from the FEATHER trial. *J Am Coll Cardiol*. 60 (2012) 2032-2040
- Essex, D. W., Li, M., Miller, A., und Feinman, R. D.** Protein disulfide isomerase and sulfhydryl-dependent pathways in platelet activation. *Biochemistry*. 40 (2001) 6070-6075
- Falk, E.** Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 71 (1985) 699-708
- Falk, E., Shah, P. K., und Fuster, V.** Coronary plaque disruption. *Circulation*. 92 (1995) 657-671
- Fareed, J., Jeske, W., Hoppensteadt, D., Clarizio, R., und Walenga, J. M.** Low-molecular-weight heparins: pharmacologic profile and product differentiation. *Am J Cardiol*. 82 (1998) 3L-10L
- Farid, N. A., Smith, R. L., Gillespie, T. A., Rash, T. J., Blair, P. E., Kurihara, A., und Goldberg, M. J.** The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos*. 35 (2007) 1096-1104
- Ferguson, J. J., Califf, R. M., Antman, E. M., Cohen, M., Grines, C. L., Goodman, S., Kereiakes, D. J., Langer, A., Mahaffey, K. W., Nessel, C. C., Armstrong, P. W., Avezum, A., Aylward, P., Becker, R. C., Biasucci, L., Borzak, S., Col, J., Frey, M. J., Fry, E., Gulba, D. C., Guneri, S., Gurfinkel, E., Harrington, R., Hochman, J. S., Kleiman, N. S., Leon, M. B., Lopez-Sendon, J. L., Pepine, C. J., Ruzyllo, W., Steinhubl, S. R., Teirstein, P. S., Toro-Figueroa, L., White, H., und Investigators, Synergy Trial** Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 292 (2004) 45-54
- Ferreiro, J. L., Homs, S., Berdejo, J., Roura, G., Gomez-Lara, J., Romaguera, R., Teruel, L., Sanchez-Elvira, G., Marcano, A. L., Gomez-Hospital, J. A., Angiolillo, D. J., und Cequier, A.** Clopidogrel pretreatment in primary percutaneous coronary intervention: Prevalence of high on-treatment platelet reactivity and impact on preprocedural patency of the infarct-related artery. *Thromb Haemost*. 110 (2013) 110-117
- FitzGerald, G. A.** Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as an amplifying signal for other agonists. *Am J Cardiol*. 68 (1991) 11B-15B

- Fox, I., Dawson, A., Loynds, P., Eisner, J., Findlen, K., Levin, E., Hanson, D., Mant, T., Wagner, J., und Maraganore, J.** Anticoagulant activity of Hirulog, a direct thrombin inhibitor, in humans. *Thromb Haemost.* 69 (1993) 157-163
- Fox, K., Garcia, M. A., Ardissino, D., Buszman, P., Camici, P. G., Crea, F., Daly, C., De Backer, G., Hjendahl, P., Lopez-Sendon, J., Marco, J., Morais, J., Pepper, J., Sechtem, U., Simoons, M., Thygesen, K., Priori, S. G., Blanc, J. J., Budaj, A., Camm, J., Dean, V., Deckers, J., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Tamargo, J., Zamorano, J. L., Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology, und Guidelines, E. S. C. Committee for Practice** Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 27 (2006) 1341-1381
- Freedman, J.** "Pharmacology of heparin and oral anticoagulants. In: *Thrombosis and hemorrhage.*", J. Loscalzo (Hrsg.), Blackwell Scientific Publications, Boston, MA, USA, 1994, 1155-1171
- Fressinaud, E., Sakariassen, K. S., Rothschild, C., Baumgartner, H. R., und Meyer, D.** Shear rate-dependent impairment of thrombus growth on collagen in nonanticoagulated blood from patients with von Willebrand disease and hemophilia A. *Blood.* 80 (1992) 988-994
- Frostegard, J., Ulfgren, A. K., Nyberg, P., Hedin, U., Swedenborg, J., Andersson, U., und Hansson, G. K.** Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* 145 (1999) 33-43
- Furie, B., und Furie, B. C.** Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 359 (2008) 938-949
- Fuster, V., Badimon, L., Badimon, J. J., und Chesebro, J. H.** The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 326 (1992) 242-250
- Gachet, C., Stierle, A., Cazenave, J. P., Ohlmann, P., Lanza, F., Bouloux, C., und Maffrand, J. P.** The thienopyridine PCR 4099 selectively inhibits ADP-induced platelet aggregation and fibrinogen binding without modifying the membrane glycoprotein IIb-IIIa complex in rat and in man. *Biochem Pharmacol.* 40 (1990) 229-238
- Gast, A., Tschopp, T. B., und Baumgartner, H. R.** Thrombin plays a key role in late platelet thrombus growth and/or stability. Effect of a specific thrombin inhibitor on thrombogenesis induced by aortic subendothelium exposed to flowing rabbit blood. *Arterioscler Thromb.* 14 (1994) 1466-1474
- Gawaz, M.** Platelets and primary Hemostasis. In *"Blood platelets"*, M. Gawaz (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, New York, 2001, 2-24
- Gawaz, M., Langer, H., und May, A. E.** Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 115 (2005) 3378-3384
- Greinacher, A., Lubenow, N., und Eichler, P.** Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 108 (2003) 2062-2065

- Grines, C. L., Browne, K. F., Marco, J., Rothbaum, D., Stone, G. W., O'Keefe, J., Overlie, P., Donohue, B., Chelliah, N., Timmis, G. C., und et al.** A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 328 (1993) 673-679
- Grines, C. L., Cox, D. A., Stone, G. W., Garcia, E., Mattos, L. A., Giambartolomei, A., Brodie, B. R., Madonna, O., Eijgelshoven, M., Lansky, A. J., O'Neill, W. W., und Morice, M. C.** Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 341 (1999) 1949-1956
- Gurbel, P. A.** The relationship of platelet reactivity to the occurrence of post-stenting ischemic events: emergence of a new cardiovascular risk factor. *Rev Cardiovasc Med.* 7 Suppl 4 (2006) S20-28
- Hamberg, M., Svensson, J., und Samuelsson, B.** Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 72 (1975) 2994-2998
- Hamm, C. W., Bassand, J. P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., Caso, P., Dudek, D., Gielen, S., Huber, K., Ohman, M., Petrie, M. C., Sonntag, F., Uva, M. S., Storey, R. F., Wijns, W., Zahger, D., und Guidelines, E. S. C. Committee for Practice ESC** Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 32 (2011) 2999-3054
- Hanson, S. R., und Sakariassen, K. S.** Blood flow and antithrombotic drug effects. *Am Heart J.* 135 (1998) S132-145
- Hansson, G. K.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 352 (2005) 1685-1695
- Hansson, G. K., Holm, J., und Jonasson, L.** Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol.* 135 (1989a) 169-175
- Hansson, G. K., Hellstrand, M., Rymo, L., Rubbia, L., und Gabbiani, G.** Interferon gamma inhibits both proliferation and expression of differentiation-specific alpha-smooth muscle actin in arterial smooth muscle cells. *J Exp Med.* 170 (1989b) 1595-1608
- Hardmann, JG.** "The Pharmacological Basis of therapeutics", L. Limbird (Hrsg.), Mc Graw Hill Verlag, New York, 2001, 1928-1929
- Harrington, R. A., Kleiman, N. S., Kottke-Marchant, K., Lincoff, A. M., Tcheng, J. E., Sigmon, K. N., Joseph, D., Rios, G., Trainor, K., Rose, D., und et al.** Immediate and reversible platelet inhibition after intravenous administration of a peptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitor during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 76 (1995) 1222-1227
- Haubelt, H., Anders, C., und Hellstern, P.** Can platelet function tests predict the clinical efficacy of aspirin? *Semin Thromb Hemost.* 31 (2005) 404-410
- Healy, A. M., Pickard, M. D., Pradhan, A. D., Wang, Y., Chen, Z., Croce, K., Sakuma, M., Shi, C., Zago, A. C., Garasic, J., Damokosh, A. I., Dowie, T. L., Poisson, L., Lillie, J., Libby,**

- P., Ridker, P. M., und Simon, D. I.** Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation*. 113 (2006) 2278-2284
- Hechler, B., Leon, C., Vial, C., Vigne, P., Frelin, C., Cazenave, J. P., und Gachet, C.** The P2Y1 receptor is necessary for adenosine 5'-diphosphate-induced platelet aggregation. *Blood*. 92 (1998) 152-159
- Henn, V., Slupsky, J. R., Grafe, M., Anagnostopoulos, I., Forster, R., Muller-Berghaus, G., und Kroczeck, R. A.** CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 391 (1998) 591-594
- Herbert, J. M., Bernat, A., und Maffrand, J. P.** Importance of platelets in experimental venous thrombosis in the rat. *Blood*. 80 (1992) 2281-2286
- Herbert, J.M.** Clopidogrel and antiplatelet therapy. *Expert Opin Invest Drug*. 3 (1994) 449-455
- Hermann, A., Rauch, B. H., Braun, M., Schror, K., und Weber, A. A.** Platelet CD40 ligand (CD40L)--subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets*. 12 (2001) 74-82
- Herold, G.** "Innere Medizin", G. Herold (Hrsg.), Herold, G., Cologne, Germany, 2012,
- Higgs, G. A., Salmon, J. A., Henderson, B., und Vane, J. R.** Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 84 (1987) 1417-1420
- Hirsh, J., und Levine, M. N.** Low molecular weight heparin. *Blood*. 79 (1992) 1-17
- Hobson, A. R., Agarwala, R. A., Swallow, R. A., Dawkins, K. D., und Curzen, N. P.** Thrombelastography: current clinical applications and its potential role in interventional cardiology. *Platelets*. 17 (2006) 509-518
- Hochholzer, W., Trenk, D., Frundi, D., Blanke, P., Fischer, B., Andris, K., Bestehorn, H. P., Buttner, H. J., und Neumann, F. J.** Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 111 (2005) 2560-2564
- Holmes, M. V., Perel, P., Shah, T., Hingorani, A. D., und Casas, J. P.** CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 306 (2011) 2704-2714
- Hosokawa, K., Ohnishi, T., Sameshima, H., Miura, N., Ito, T., Koide, T., und Maruyama, I.** Analysing responses to aspirin and clopidogrel by measuring platelet thrombus formation under arterial flow conditions. *Thromb Haemost*. 109 (2013) 102-111
- Ignarro, L. J., Buga, G. M., Wood, K. S., Byrns, R. E., und Chaudhuri, G.** Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 84 (1987) 9265-9269
- Italiano, J. E., Jr., und Shivdasani, R. A.** Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J Thromb Haemost*. 1 (2003) 1174-1182
- Janeway, C. A., Jr., und Medzhitov, R.** Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 20 (2002) 197-216
- Jin, J., und Kunapuli, S. P.** Coactivation of two different G protein-coupled receptors is essential for ADP-induced platelet aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95 (1998) 8070-8074

- Jonasson, L., Holm, J., Skalli, O., Bondjers, G., und Hansson, G. K.** Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*. 6 (1986) 131-138
- Jurk, K., und Kehrel, B. E.** Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost*. 31 (2005) 381-392
- Kaplan, K. L., und Francis, C. W.** Direct thrombin inhibitors. *Semin Hematol*. 39 (2002) 187-196
- Kastrati, A., Mehilli, J., Neumann, F. J., Dotzer, F., ten Berg, J., Bollwein, H., Graf, I., Ibrahim, M., Pache, J., Seyfarth, M., Schuhlen, H., Dirschinger, J., Berger, P. B., Schomig, A., Intracoronary, Stenting, und Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial, Investigators** Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 295 (2006) 1531-1538
- Keeley, E. C., und Grines, C. L.** Primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *JAMA*. 291 (2004) 736-739
- Keeley, E. C., und Hillis, L. D.** Primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 356 (2007) 47-54
- Keeley, E. C., Boura, J. A., und Grines, C. L.** Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 361 (2003) 13-20
- Kereiakes, D. J., Kleiman, N. S., Ambrose, J., Cohen, M., Rodriguez, S., Palabrica, T., Herrmann, H. C., Sutton, J. M., Weaver, W. D., McKee, D. B., Fitzpatrick, V., und Sax, F. L.** Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of tirofiban (MK-383) platelet IIb/IIIa blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 27 (1996) 536-542
- Kleiman, N. S., Raizner, A. E., Jordan, R., Wang, A. L., Norton, D., Mace, K. F., Joshi, A., Collier, B. S., und Weisman, H. F.** Differential inhibition of platelet aggregation induced by adenosine diphosphate or a thrombin receptor-activating peptide in patients treated with bolus chimeric 7E3 Fab: implications for inhibition of the internal pool of GPIIb/IIIa receptors. *J Am Coll Cardiol*. 26 (1995) 1665-1671
- Kottke-Marchant, K.** Importance of platelets and platelet response in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med*. 76 Suppl 1 (2009) S2-7
- Kovanen, P. T., Kaartinen, M., und Paavonen, T.** Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation*. 92 (1995) 1084-1088
- Laarman, G. J., Suttorp, M. J., Dirksen, M. T., van Heerebeek, L., Kiemeneij, F., Slagboom, T., van der Wieken, L. R., Tijssen, J. G., Rensing, B. J., und Patterson, M.** Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 355 (2006) 1105-1113
- Lang, T., und von Depka, M.** [Possibilities and limitations of thrombelastometry/-graphy]. *Hamostaseologie*. 26 (2006) S20-29

- Lang, T., Toller, W., Gutl, M., Mahla, E., Metzler, H., Rehak, P., Marz, W., und Halwachs-Baumann, G.** Different effects of abciximab and cytochalasin D on clot strength in thrombelastography. *J Thromb Haemost.* 2 (2004) 147-153
- Lange, C., Ziese, T.** (2012) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI Rober Koch Institut, Berlin, Stand: 30.04.2013
- Leitinger, N.** Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 14 (2003) 421-430
- Lincoff, A. M., Bittl, J. A., Kleiman, N. S., Sarembock, I. J., Jackman, J. D., Mehta, S., Tannenbaum, M. A., Niederman, A. L., Bachinsky, W. B., Tift-Mann, J., 3rd, Parker, H. G., Kereiakes, D. J., Harrington, R. A., Feit, F., Maier, E. S., Chew, D. P., Topol, E. J., und Investigators, Replace-** Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol.* 93 (2004a) 1092-1096
- Lincoff, A. M., Kleiman, N. S., Kereiakes, D. J., Feit, F., Bittl, J. A., Jackman, J. D., Sarembock, I. J., Cohen, D. J., Spriggs, D., Ebrahimi, R., Keren, G., Carr, J., Cohen, E. A., Betriu, A., Desmet, W., Rutsch, W., Wilcox, R. G., de Feyter, P. J., Vahanian, A., Topol, E. J., und Investigators, Replace-** Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 292 (2004b) 696-703
- Lincoff, A. M., Bittl, J. A., Harrington, R. A., Feit, F., Kleiman, N. S., Jackman, J. D., Sarembock, I. J., Cohen, D. J., Spriggs, D., Ebrahimi, R., Keren, G., Carr, J., Cohen, E. A., Betriu, A., Desmet, W., Kereiakes, D. J., Rutsch, W., Wilcox, R. G., de Feyter, P. J., Vahanian, A., Topol, E. J., und Investigators, Replace-** Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 289 (2003) 853-863
- Lindemann, S., Tolley, N. D., Dixon, D. A., McIntyre, T. M., Prescott, S. M., Zimmerman, G. A., und Weyrich, A. S.** Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 β synthesis. *J Cell Biol.* 154 (2001) 485-490
- Lucking, A. J., und Newby, D. E.** Pharmacological antithrombotic adjuncts to percutaneous coronary intervention. *Expert Opin Pharmacother.* 8 (2007) 759-776
- Mach, F., Schonbeck, U., Bonnefoy, J. Y., Poer, J. S., und Libby, P.** Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation.* 96 (1997) 396-399
- Mahaffey, K. W., Cohen, M., Garg, J., Antman, E., Kleiman, N. S., Goodman, S. G., Berdan, L. G., Reist, C. J., Langer, A., White, H. D., Aylward, P. E., Col, J. J., Ferguson, J. J., 3rd, Califf, R. M., und Investigators, Synergy Trial** High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin: outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial. *JAMA.* 294 (2005) 2594-2600

- Mangin, P., Yap, C. L., Nonne, C., Sturgeon, S. A., Goncalves, I., Yuan, Y., Schoenwaelder, S. M., Wright, C. E., Lanza, F., und Jackson, S. P.** Thrombin overcomes the thrombosis defect associated with platelet GPVI/FcRgamma deficiency. *Blood*. 107 (2006) 4346-4353
- Maraganore, J. M., Bourdon, P., Jablonski, J., Ramachandran, K. L., und Fenton, J. W., 2nd** Design and characterization of hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. *Biochemistry*. 29 (1990) 7095-7101
- Marcus, A. J., Broekman, M. J., und Pinsky, D. J.** COX inhibitors and thromboregulation. *N Engl J Med*. 347 (2002) 1025-1026
- Marcus, A. J., Broekman, M. J., Drosopoulos, J. H., Olson, K. E., Islam, N., Pinsky, D. J., und Levi, R.** Role of CD39 (NTPDase-1) in thromboregulation, cerebroprotection, and cardioprotection. *Semin Thromb Hemost*. 31 (2005) 234-246
- Mascelli, M. A., Lance, E. T., Damaraju, L., Wagner, C. L., Weisman, H. F., und Jordan, R. E.** Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation*. 97 (1998) 1680-1688
- Massberg, S., Gawaz, M., Gruner, S., Schulte, V., Konrad, I., Zohlnhofer, D., Heinzmann, U., und Nieswandt, B.** A crucial role of glycoprotein VI for platelet recruitment to the injured arterial wall in vivo. *J Exp Med*. 197 (2003) 41-49
- Massberg, S., Brand, K., Gruner, S., Page, S., Muller, E., Muller, I., Bergmeier, W., Richter, T., Lorenz, M., Konrad, I., Nieswandt, B., und Gawaz, M.** A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med*. 196 (2002) 887-896
- Mega, J., und Carreras, E. T.** Antithrombotic therapy: triple therapy or triple threat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012 (2012) 547-552
- Mega, J. L., Simon, T., Collet, J. P., Anderson, J. L., Antman, E. M., Bliden, K., Cannon, C. P., Danchin, N., Giusti, B., Gurbel, P., Horne, B. D., Hulot, J. S., Kastrati, A., Montalescot, G., Neumann, F. J., Shen, L., Sibbing, D., Steg, P. G., Trenk, D., Wiviott, S. D., und Sabatine, M. S.** Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 304 (2010) 1821-1830
- Mehta, R. H., Harjai, K. J., Grines, L., Stone, G. W., Boura, J., Cox, D., O'Neill, W., Grines, C. L., und Primary Angioplasty in Myocardial Infarction, Investigators** Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 43 (2004) 1765-1772
- Michelson, A. D.** P2Y12 antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 28 (2008) s33-38
- möLab, möLab GmbH Langenfeld** (2010) Thrombozytenfunktionsdiagnostik & Therapeutisches Medikamentenmonitoring (www.moelab.de), Stand: 30.03.2013
- Montalescot, G., Wiviott, S. D., Braunwald, E., Murphy, S. A., Gibson, C. M., McCabe, C. H., Antman, E. M., und investigators, Triton-Timi** Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-

- elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 373 (2009) 723-731
- Montalescot, G., Zeymer, U., Silvain, J., Boulanger, B., Cohen, M., Goldstein, P., Ecollan, P., Combes, X., Huber, K., Pollack, C., Jr., Benezet, J. F., Stibbe, O., Filippi, E., Teiger, E., Cayla, G., Elhadad, S., Adnet, F., Chouihed, T., Gallula, S., Greffet, A., Aout, M., Collet, J. P., Vicaut, E., und Investigators, Atoll** Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 378 (2011) 693-703
- Morel, O., Toti, F., Hugel, B., Bakouboula, B., Camoin-Jau, L., Dignat-George, F., und Freyssinet, J. M.** Procoagulant microparticles: disrupting the vascular homeostasis equation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 26 (2006) 2594-2604
- Moreno, P. R., Falk, E., Palacios, I. F., Newell, J. B., Fuster, V., und Fallon, J. T.** Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 90 (1994) 775-778
- Morrow, D. A., Cannon, C. P., Jesse, R. L., Newby, L. K., Ravkilde, J., Storrow, A. B., Wu, A. H., Christenson, R. H., und National Academy of Clinical Biochemistry** National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 115 (2007) e356-375
- Mullangi, R., und Srinivas, N. R.** Clopidogrel: review of bioanalytical methods, pharmacokinetics/pharmacodynamics, and update on recent trends in drug-drug interaction studies. *Biomed Chromatogr*. 23 (2009) 26-41
- Nakashima, Y., Raines, E. W., Plump, A. S., Breslow, J. L., und Ross, R.** Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 18 (1998) 842-851
- Nanda, N., Andre, P., Bao, M., Clauser, K., Deguzman, F., Howie, D., Conley, P. B., Terhorst, C., und Phillips, D. R.** Platelet aggregation induces platelet aggregate stability via SLAM family receptor signaling. *Blood*. 106 (2005) 3028-3034
- Nuhrenberg, T. G., Trenk, D., Leggewie, S., Ristau, I., Amann, M., Stratz, C., Hochholzer, W., Valina, C. M., und Neumann, F. J.** Clopidogrel pretreatment of patients with ST-elevation myocardial infarction does not affect platelet reactivity after subsequent prasugrel-loading: Platelet reactivity in an observational study. *Platelets*. (2012)
- Nurden, A., Humbert, M., Bilhour, C., et al.** A specific ADP-dependent pathway of platelet activation that is inhibited by clopidogrel. *Pharmacol Res*. 31 (suppl.) (1995) 291
- Orvim, U., Barstad, R. M., Vlasuk, G. P., und Sakariassen, K. S.** Effect of selective factor Xa inhibition on arterial thrombus formation triggered by tissue factor/factor VIIa or collagen in an ex vivo model of shear-dependent human thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 15 (1995) 2188-2194
- Palmer, R. M., Ferrige, A. G., und Moncada, S.** Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 327 (1987) 524-526
- Parodi, G., Valenti, R., Bellandi, B., Migliorini, A., Marcucci, R., Comito, V., Carrabba, N., Santini, A., Gensini, G. F., Abbate, R., und Antoniucci, D.** Comparison of prasugrel

- and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol.* 61 (2013) 1601-1606
- Patrono, C.** Aspirin and human platelets: from clinical trials to acetylation of cyclooxygenase and back. *Trends Pharmacol Sci.* 10 (1989) 453-458
- Patrono, C.** Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med.* 330 (1994) 1287-1294
- Payne, C. D., Li, Y. G., Small, D. S., Ernest, C. S., 2nd, Farid, N. A., Jakubowski, J. A., Brandt, J. T., Salazar, D. E., und Winters, K. J.** Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol.* 50 (2007) 555-562
- Peiser, L., Mukhopadhyay, S., und Gordon, S.** Scavenger receptors in innate immunity. *Curr Opin Immunol.* 14 (2002) 123-128
- Petersen, J. L., Mahaffey, K. W., Hasselblad, V., Antman, E. M., Cohen, M., Goodman, S. G., Langer, A., Blazing, M. A., Le-Moigne-Amrani, A., de Lemos, J. A., Nessel, C. C., Harrington, R. A., Ferguson, J. J., Braunwald, E., und Califf, R. M.** Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA.* 292 (2004) 89-96
- Phillips, D. R., Charo, I. F., Parise, L. V., und Fitzgerald, L. A.** The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood.* 71 (1988) 831-843
- Piper, W. D., Malenka, D. J., Ryan, T. J., Jr., Shubrooks, S. J., Jr., O'Connor, G. T., Robb, J. F., Farrell, K. L., Corliss, M. S., Hearne, M. J., Kellett, M. A., Jr., Watkins, M. W., Bradley, W. A., Hettleman, B. D., Silver, T. M., McGrath, P. D., O'Mears, J. R., Wennberg, D. E., und Northern New England Cardiovascular Disease Study, Group** Predicting vascular complications in percutaneous coronary interventions. *Am Heart J.* 145 (2003) 1022-1029
- Pratico, D., Tillmann, C., Zhang, Z. B., Li, H., und FitzGerald, G. A.** Acceleration of atherogenesis by COX-1-dependent prostanoid formation in low density lipoprotein receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98 (2001) 3358-3363
- Prevost, N., Woulfe, D. S., Jiang, H., Stalker, T. J., Marchese, P., Ruggeri, Z. M., und Brass, L. F.** Eph kinases and ephrins support thrombus growth and stability by regulating integrin outside-in signaling in platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102 (2005) 9820-9825
- Reed, M. D., und Bell, D.** Clinical pharmacology of bivalirudin. *Pharmacotherapy.* 22 (2002) 105S-111S
- Rehmel, J. L., Eckstein, J. A., Farid, N. A., Heim, J. B., Kasper, S. C., Kurihara, A., Wrighton, S. A., und Ring, B. J.** Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos.* 34 (2006) 600-607
- Roald, H. E., Barstad, R. M., Kierulf, P., Skjorten, F., Dickinson, J. P., Kieffer, G., und Sakariassen, K. S.** Clopidogrel--a platelet inhibitor which inhibits thrombogenesis in non-anticoagulated human blood independently of the blood flow conditions. *Thromb Haemost.* 71 (1994) 655-662

- Robson, R.** The use of bivalirudin in patients with renal impairment. *J Invasive Cardiol.* 12 Suppl F (2000) 33F-36
- Robson, R., White, H., Aylward, P., und Frampton, C.** Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: effect of renal function, dose, and gender. *Clin Pharmacol Ther.* 71 (2002) 433-439
- Roche, Roche Diagnostics International Ltd.** (2012a) Multiplate Testprinzip (http://www.roche-diagnostics.de/diagnostics/systeme/gerinnungsdiagnostik/multiplate_analyzer/Documents/Multiplate_Analyzer_Testprinzip.pdf), Stand: 13.01.2015
- Roche, Roche Diagnostics International Ltd.** (2012b) Multiplate Analyzer (http://www.roche-diagnostics.de/diagnostics/systeme/gerinnungsdiagnostik/multiplate_analyzer/Seiten/testmenue_multiplate_analyzer.aspx#), Stand: 13.01.2015
- Ross, R.** The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med.* 314 (1986) 488-500
- Ross, R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 362 (1993a) 801-809
- Ross, R.** Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol.* 143 (1993b) 987-1002
- Ross, R.** Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 340 (1999) 115-126
- Ross, R., und Glomset, J. A.** Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 180 (1973) 1332-1339
- Ross, R., und Glomset, J. A.** The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med.* 295 (1976) 420-425
- Roth, G. J., Stanford, N., und Majerus, P. W.** Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 72 (1975) 3073-3076
- Ruggeri, Z. M.** Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. *J Clin Invest.* 105 (2000) 699-701
- Ruggeri, Z. M.** Platelets in atherothrombosis. *Nat Med.* 8 (2002) 1227-1234
- Sakariassen, K. S., Hanson, S. R., und Cadroy, Y.** Methods and models to evaluate shear-dependent and surface reactivity-dependent antithrombotic efficacy. *Thromb Res.* 104 (2001) 149-174
- Saren, P., Welgus, H. G., und Kovanen, P. T.** TNF-alpha and IL-1beta selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *J Immunol.* 157 (1996) 4159-4165
- Savi, P., und Herbert, J. M.** Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 31 (2005) 174-183
- Savi, P., Laplace, M. C., und Herbert, J. M.** Evidence for the existence of two different ADP-binding sites on rat platelets. *Thromb Res.* 76 (1994a) 157-169
- Savi, P., Combalbert, J., Gaich, C., Rouchon, M. C., Maffrand, J. P., Berger, Y., und Herbert, J. M.** The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost.* 72 (1994b) 313-317

- Savi, P., Beauverger, P., Labouret, C., Delfaud, M., Salel, V., Kaghad, M., und Herbert, J. M.** Role of P2Y1 purinoceptor in ADP-induced platelet activation. *FEBS Lett.* 422 (1998) 291-295
- Savi, P., Herbert, J. M., Pflieger, A. M., Dol, F., Delebasse, D., Combalbert, J., Defreyn, G., und Maffrand, J. P.** Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol.* 44 (1992) 527-532
- Savi, P., Pereillo, J. M., Uzabiaga, M. F., Combalbert, J., Picard, C., Maffrand, J. P., Pascal, M., und Herbert, J. M.** Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 84 (2000) 891-896
- Savi, P., Heilmann, E., Nurden, P., et al.** Clopidogrel: an antithrombotic drug acting on the ADP-dependent activation pathway of human platelets. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2 (1996) 35-42
- Schomig, A., Neumann, F. J., Kastrati, A., Schuhlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E. M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C., und Ulm, K.** A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 334 (1996) 1084-1089
- Schomig, A., Neumann, F. J., Walter, H., Schuhlen, H., Hadamitzky, M., Zitzmann-Roth, E. M., Dirschinger, J., Hausleiter, J., Blasini, R., Schmitt, C., Alt, E., und Kastrati, A.** Coronary stent placement in patients with acute myocardial infarction: comparison of clinical and angiographic outcome after randomization to antiplatelet or anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol.* 29 (1997) 28-34
- Schonberger, T., Ziegler, M., Borst, O., Konrad, I., Nieswandt, B., Massberg, S., Ochmann, C., Jurgens, T., Seizer, P., Langer, H., Munch, G., Ungerer, M., Preissner, K. T., Elvers, M., und Gawaz, M.** The dimeric platelet collagen receptor GPVI-Fc reduces platelet adhesion to activated endothelium and preserves myocardial function after transient ischemia in mice. *Am J Physiol Cell Physiol.* 303 (2012) C757-766
- Schorr, K.** The effect of prostaglandins and thromboxane A2 on coronary vessel tone--mechanisms of action and therapeutic implications. *Eur Heart J.* 14 Suppl I (1993) 34-41
- Schorr, K.** Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost.* 23 (1997) 349-356
- Schuhlen, H., Hadamitzky, M., Walter, H., Ulm, K., und Schomig, A.** Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement: analysis of a prospective risk stratification protocol in the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation.* 95 (1997) 2015-2021
- Schuhlen, H., Kastrati, A., Pache, J., Dirschinger, J., und Schomig, A.** Sustained benefit over four years from an initial combined antiplatelet regimen after coronary stent placement in the ISAR trial. *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen.* *Am J Cardiol.* 87 (2001a) 397-400
- Schuhlen, H., Kastrati, A., Pache, J., Dirschinger, J., und Schomig, A.** Incidence of thrombotic occlusion and major adverse cardiac events between two and four weeks after coronary stent placement: analysis of 5,678 patients with a four-week ticlopidine regimen. *J Am Coll Cardiol.* 37 (2001b) 2066-2073

- Schulman, S. P.** Antiplatelet therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 292 (2004) 1875-1882
- Schulz, C., Heiss, E., Gaertner, F., Orban, M., von Bruehl, M.-L., Schramm, P., und Massberg, S.** Novel Methods for Assessment of Platelet and Leukocyte Function Under Flow – Application of Epifluorescence and Two-Photon Microscopy in a Small Volume Flow Chamber Model. *The Open Biology Journal*. 2 (2009) 130-136
- Schulz, S., Kastrati, A., Ferenc, M., Massberg, S., Birkmeier, K. A., Laugwitz, K. L., Kufner, S., Gick, M., Dommasch, M., Schuhlen, H., Schomig, A., Berger, P. B., Mehilli, J., Neumann, F. J., Intracoronary, Stenting, und Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 4 Trial, Investigators** One-year outcomes with abciximab and unfractionated heparin versus bivalirudin during percutaneous coronary interventions in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: updated results from the ISAR-REACT 4 trial. *EuroIntervention*. 9 (2013) 430-436
- Schulz, S., Richardt, G., Laugwitz, K. L., Morath, T., Neudecker, J., Hoppmann, P., Mehran, R., Gershlick, A. H., Tolg, R., Anette Fiedler, K., Abdel-Wahab, M., Kufner, S., Schneider, S., Schunkert, H., Ibrahim, T., Mehilli, J., Kastrati, A., und Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation, Investigators** Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 35 (2014) 2285-2294
- Shelton, R., Eftychiou, C., Somers, K., Liu, A., Burton-Wood, N., Anderson, M., Makri, L., Blaxill, J., McLenachan, J., Wheatcroft, S., Greenwood, J., und Blackman, D.** Bivalirudin in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: outcomes in a large real-world population. *EuroIntervention*. (2013)
- Sibbing, D., Busch, G., Braun, S., Jawansky, S., Schomig, A., Kastrati, A., Ott, I., und von Beckerath, N.** Impact of bivalirudin or unfractionated heparin on platelet aggregation in patients pretreated with 600 mg clopidogrel undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 29 (2008a) 1504-1509
- Sibbing, D., Braun, S., Jawansky, S., Vogt, W., Mehilli, J., Schomig, A., Kastrati, A., und von Beckerath, N.** Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost*. 99 (2008b) 121-126
- Sibbing, D., Braun, S., Morath, T., Mehilli, J., Vogt, W., Schomig, A., Kastrati, A., und von Beckerath, N.** Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 53 (2009) 849-856
- Silvain, J., Beygui, F., Barthelemy, O., Pollack, C., Jr., Cohen, M., Zeymer, U., Huber, K., Goldstein, P., Cayla, G., Collet, J. P., Vicaut, E., und Montalescot, G.** Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 344 (2012) e553
- Skalen, K., Gustafsson, M., Rydberg, E. K., Hultén, L. M., Wiklund, O., Innerarity, T. L., und Boren, J.** Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 417 (2002) 750-754

- Slupsky, J. R., Kalbas, M., Willuweit, A., Henn, V., Kroczeck, R. A., und Muller-Berghaus, G.** Activated platelets induce tissue factor expression on human umbilical vein endothelial cells by ligation of CD40. *Thromb Haemost.* 80 (1998) 1008-1014
- Smith, J. D., Trogan, E., Ginsberg, M., Grigaux, C., Tian, J., und Miyata, M.** Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 92 (1995) 8264-8268
- Smith, W. L.** Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol.* 263 (1992) F181-191
- Spaulding, C., Henry, P., Teiger, E., Beatt, K., Bramucci, E., Carrie, D., Slama, M. S., Merkely, B., Erglis, A., Margheri, M., Varenne, O., Cebrian, A., Stoll, H. P., Snead, D. B., Bode, C., und Investigators, Typhoon** Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 355 (2006) 1093-1104
- Stary, H. C., Chandler, A. B., Glagov, S., Guyton, J. R., Insull, W., Jr., Rosenfeld, M. E., Schaffer, S. A., Schwartz, C. J., Wagner, W. D., und Wissler, R. W.** A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 89 (1994) 2462-2478
- Stary, H. C., Chandler, A. B., Dinsmore, R. E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., Jr., Rosenfeld, M. E., Schwartz, C. J., Wagner, W. D., und Wissler, R. W.** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 92 (1995) 1355-1374
- Steg, P. G., James, S. K., Atar, D., Badano, L. P., Blomstrom-Lundqvist, C., Borger, M. A., Di Mario, C., Dickstein, K., Ducrocq, G., Fernandez-Aviles, F., Gershlick, A. H., Giannuzzi, P., Halvorsen, S., Huber, K., Juni, P., Kastrati, A., Knuuti, J., Lenzen, M. J., Mahaffey, K. W., Valgimigli, M., van 't Hof, A., Widimsky, P., und Zahger, D.** ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 33 (2012) 2569-2619
- Steinhuß, S. R., Berger, P. B., Mann, J. T., 3rd, Fry, E. T., DeLago, A., Wilmer, C., Topol, E. J., und Observation, Credo Investigators.** Clopidogrel for the Reduction of Events During Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 288 (2002) 2411-2420
- Stone, G. W., Brodie, B. R., Griffin, J. J., Morice, M. C., Costantini, C., St Goar, F. G., Overlie, P. A., Popma, J. J., McDonnell, J., Jones, D., O'Neill, W. W., und Grines, C. L.** Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 31 (1998) 23-30
- Stone, G. W., Witzenbichler, B., Guagliumi, G., Peruga, J. Z., Brodie, B. R., Dudek, D., Kornowski, R., Hartmann, F., Gersh, B. J., Pocock, S. J., Dangas, G., Wong, S. C., Kirtane, A. J., Parise, H., Mehran, R., und Investigators, Horizons-Ami Trial** Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 358 (2008) 2218-2230

- Strony, J., Beaudoin, A., Brands, D., und Adelman, B.** Analysis of shear stress and hemodynamic factors in a model of coronary artery stenosis and thrombosis. *Am J Physiol.* 265 (1993) H1787-1796
- Tcheng, J. E., Ellis, S. G., George, B. S., Kereiakes, D. J., Kleiman, N. S., Talley, J. D., Wang, A. L., Weisman, H. F., Califf, R. M., und Topol, E. J.** Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation.* 90 (1994) 1757-1764
- Tello-Montoliu, A., Tomasello, S. D., Ferreiro, J. L., Ueno, M., Seecheran, N., Desai, B., Kodali, M., Charlton, R. K., Box, L. C., Zenni, M. M., Guzman, L. A., Bass, T. A., und Angiolillo, D. J.** Pharmacodynamic effects of prasugrel dosing regimens in patients on maintenance prasugrel therapy: results of a prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 59 (2012) 1681-1687
- Thygesen, K., Alpert, J. S., White, H. D., und Joint, E. S. C. Accf A. H. A. W. H. F. Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction** Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 50 (2007) 2173-2195
- Toth, O., Calatzis, A., Penz, S., Losonczy, H., und Siess, W.** Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost.* 96 (2006) 781-788
- Urbich, C., Dernbach, E., Aicher, A., Zeiher, A. M., und Dimmeler, S.** CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation.* 106 (2002) 981-986
- Valgimigli, M., Percoco, G., Malagutti, P., Campo, G., Ferrari, F., Barbieri, D., Cicchitelli, G., McFadden, E. P., Merlini, F., Ansani, L., Guardigli, G., Bettini, A., Parrinello, G., Boersma, E., Ferrari, R., und Investigators, Strategy** Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA.* 293 (2005) 2109-2117
- Van de Werf, F., Ardissino, D., Betriu, A., Cokkinos, D. V., Falk, E., Fox, K. A., Julian, D., Lengyel, M., Neumann, F. J., Ruzyllo, W., Thygesen, C., Underwood, S. R., Vahanian, A., Verheugt, F. W., Wijns, W., und Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of, Cardiology** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 24 (2003) 28-66
- van der Wal, A. C., Becker, A. E., van der Loos, C. M., und Das, P. K.** Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* 89 (1994) 36-44
- Vu, T. K., Hung, D. T., Wheaton, V. I., und Coughlin, S. R.** Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. *Cell.* 64 (1991) 1057-1068
- Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Held, C., Horrow, J., Husted, S., James, S., Katus, H., Mahaffey, K. W., Scirica, B. M., Skene, A., Steg, P. G., Storey, R. F., Harrington, R. A., Investigators, Plato, Freij, A., und Thorsen, M.**

- Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 361 (2009) 1045-1057
- Warkentin, T. E., Greinacher, A., Craven, S., Dewar, L., Sheppard, J. A., und Ofosu, F. A.** Differences in the clinically effective molar concentrations of four direct thrombin inhibitors explain their variable prothrombin time prolongation. *Thromb Haemost.* 94 (2005) 958-964
- Weber, A. A., Braun, M., Hohlfeld, T., Schwippert, B., Tschöpe, D., und Schror, K.** Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 52 (2001) 333-336
- Weerakkody, G. J., Jakubowski, J. A., Brandt, J. T., Farid, N. A., Payne, C. D., Zhu, J., Warner, M. R., Naganuma, H., und Winters, K. J.** Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status. *Am J Cardiol.* 100 (2007) 331-336
- Weitz, J. , Maraganore, J.** The thrombin-specific anticoagulant, bivalirudin, completely inhibits thrombin-mediated platelet aggregation. *Am J Cardiol.* 88 (2001)
- White, H. D., und Chew, D. P.** Bivalirudin: an anticoagulant for acute coronary syndromes and coronary interventions. *Expert Opin Pharmacother.* 3 (2002) 777-788
- Wilson, S. H., Rihal, C. S., Bell, M. R., Velianou, J. L., Holmes, D. R., Jr., und Berger, P. B.** Timing of coronary stent thrombosis in patients treated with ticlopidine and aspirin. *Am J Cardiol.* 83 (1999) 1006-1011
- Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S., Neumann, F. J., Ardissino, D., De Servi, S., Murphy, S. A., Riesmeyer, J., Weerakkody, G., Gibson, C. M., Antman, E. M., und Investigators, Triton-Timi** Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 357 (2007a) 2001-2015
- Wiviott, S. D., Trenk, D., Frelinger, A. L., O'Donoghue, M., Neumann, F. J., Michelson, A. D., Angiolillo, D. J., Hod, H., Montalescot, G., Miller, D. L., Jakubowski, J. A., Cairns, R., Murphy, S. A., McCabe, C. H., Antman, E. M., Braunwald, E., und Investigators, Principle-Timi** Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation.* 116 (2007b) 2923-2932
- Xie, W. L., Chipman, J. G., Robertson, D. L., Erikson, R. L., und Simmons, D. L.** Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 88 (1991) 2692-2696
- Yeghiazarians, Y., Braunstein, J. B., Askari, A., und Stone, P. H.** Unstable angina pectoris. *N Engl J Med.* 342 (2000) 101-114
- Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, S. R., Chrolavicius, S., Tognoni, G., Fox, K. K., und Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial, Investigators** Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 345 (2001) 494-502
- Zeiss, Carl Zeiss Microscopy GmbH** (2011) Mikroskopie (www.zeiss.de), Stand: 30.03.2013

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Antonia Knipper
Geburtsdatum	06. September 1988
Geburtsort	Hamburg
Anschrift	Zentnerstr.28, 80798 München
Familienstand	ledig

Ausbildung

1995-1999	Katholische Schlossbachschule Bonn
1999-2008	Carl-von-Ossietzky Gymnasium Bonn, Abschluss mit dem Abitur
2008-2010	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München, Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2010-2014	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München, Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Dissertation

2011-2014	„Die Thrombozytenfunktion und Gerinnung bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt nach Einnahme von Clopidogrel und Heparin vs. Prasugrel und Bivalirudin (BRAVE-4-Substudie)“ Prof. Dr. med. S. Massberg, Experimentelle Kardiologie, Deutsches Herzzentrum München, aktuell Direktor der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München
-----------	---

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung der Dissertation sowie die freundliche Unterstützung danke ich Herrn Prof. Dr. med. Steffen Massberg sehr herzlich.

Mein größter Dank gilt Herrn Dr. med. Daniel Braun für die kompetente und motivierende Betreuung meiner Arbeit und all die hilfreichen Ratschläge, die mir das Gelingen dieser Dissertation ermöglichten.

Für den fachlichen Rat in Fragen der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr. rer. nat. Tibor Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei der gesamten Arbeitsgemeinschaft Massberg bedanken, die mir mit Rat und Tat bei der Durchführung der experimentellen Untersuchungen stets zur Seite stand.

Mein Dank gilt außerdem den Ärzten der Chest Pain Unit des Deutschen Herzzentrum Münchens sowie des Klinikums Rechts der Isar München, die mir bei der Patientenrekrutierung halfen.

Ich danke sehr herzlich dem Team der Klinischen Chemie des Deutschen Herzzentrum München, insbesondere Dr. med. S. Braun und Dr. med. F. Rösenthaller, für die Hilfe bei der Handhabung der diagnostischen Geräte.

Allen Patienten und Probanden bin ich für die erbrachte Geduld bei den Untersuchungen außerordentlich dankbar.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und Geschwistern ganz herzlich für ihre große Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit bedanken, ohne die eine Realisation dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Eidesstattliche Versicherung

Knipper, Antonia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Die Thrombozytenfunktion und Gerinnung bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt nach Einnahme von Clopidogrel und Heparin vs. Prasugrel und Bivalirudin (BRAVE-4-Substudie)

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 26.10.15

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand